

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平6-501926

第3部門第2区分

(43) 公表日 平成6年(1994)3月3日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I
C 0 7 D 237/08		8615-4C	
A 6 1 K 31/44	A B R	9360-4C	
31/495	A B E	9360-4C	
31/505	A C B	9360-4C	
C 0 7 D 239/26		8615-4C	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 34 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平3-513247
(86) (22) 出願日	平成3年(1991)8月5日
(85) 翻訳文提出日	平成5年(1993)2月8日
(86) 国際出願番号	P C T / J P 9 1 / 0 1 0 4 2
(87) 国際公開番号	W O 9 2 / 0 2 5 1 3
(87) 国際公開日	平成4年(1992)2月20日
(31) 優先権主張番号	9 0 1 7 1 8 3 . 6
(32) 優先日	1990年8月6日
(33) 優先権主張国	イギリス (G B)
(31) 優先権主張番号	9 0 2 0 3 4 5 . 6
(32) 優先日	1990年9月18日
(33) 優先権主張国	イギリス (G B)

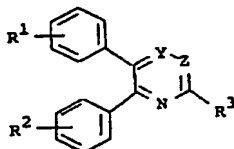
(71) 出願人	藤沢薬品工業株式会社
	大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号
(72) 発明者	高杉 寿
	大阪府堺市百舌鳥梅北3丁目116-10
(72) 発明者	酒井 裕穂
	京都府宇治市木幡平尾28-134
(72) 発明者	田中 明人
	兵庫県宝塚市米谷2丁目2-41 401号
(72) 発明者	石川 貴敏
	大阪府池田市緑丘2-2-10
(74) 代理人	弁理士 植木 久一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 複素環式化合物

(57) 【要約】

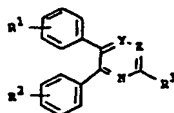
式:



式中、R¹とR²はそれぞれ低級アルコキシ基R³置換されたアミノ基等YはCHまたはNZはCHまたはNで示される、医薬として有用な複素環式化合物および医薬として許容されるその塩。

請求の範囲

1. 式:

式中、R¹とR²はそれぞれ低級アルコキシ基を、R³はピリジル、テトラヒドロピリジル、ピペリジル、ピペラジニルおよびモルホリニル基からなる群から選ばれ、

且つ適当な置換基を1個以上有してもよい複素環基；

置換されたアミノ基；

カルボキシ（低級）アルケニル基；

カルボキシ（低級）アルキル基；

ヒドロキシ（低級）アルキル基；

適当な置換基を1個以上有してもよいアミノ（低級）アルキル基；

下記式の基



（式中、R⁴は水素、エトキシ、メノ（またはジ）低級アルキルアミノ、ジ（低級）アルキルアミノ（低級）アルキルアミノ、適当な置換基を1個以上有してもよい複素環アミノ基、ま

ZはCHを示す。

で示される化合物および医薬として許容されるその塩。

2. R¹はピリジル、テトラヒドロピリジル、ピペリジル、ピペラジニルおよびモルホリニル基からなる群から選ばれ、
且つ1〜3個の適当な置換基を有してもよい複素環基；
シアノアミノ；イミダゾリニルアミノ；グアニジノ；ジ（低級）アルキルグアニジノ；低級アルキルグアニジノ；シクロ（低級）アルキルグアニジノ；アル（低級）アルキルグアニジノ；1〜3個の適当な置換基で置換されてもよい複素環グアニジノ；1〜3個の適当な置換基を有してもよい（1-複素環-1-イミノメチル）アミノ；
ジ（低級）アルキルアミノ；ヒドロキシ（低級）アルキル；カルボキシ（低級）アルキル；カルボキシ（低級）アルケニル；低級アルキルおよびアルからなる群から選ばれた1〜3個の置換基を有してもよいアミノ（低級）アルキル；

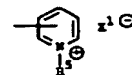
下記式の基：



（式中、R⁴は水素；エトキシ；メノ（またはジ）低級アルキルアミノ；ジ（低級）アルキルアミノ（低級）アルキルアミノ；低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンおよびアル（低級）アルキルからなる群から選ばれた

または適当な置換基を1個以上有してもよい複素環基を示す）

または下記式の基を示す。



（式中、R⁵は低級アルキルまたは適当な置換基を1個以上有してもよいアル（低級）アルキル基を、

X¹は酸残基を示す）

YはCHまたはNを、

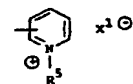
ZはCHまたはNを示す。

但し、R⁵がピリジル基；ヒドロキシ基を有してもよいピペリジル基；低級アルキルまたはヒドロキシ（低級）アルキル基を有するピペラジニル基；モルホリニル基；低級アルケニルアミノ基；ヒドロキシ（低級）アルキルアミノ基；ベンゼン環上に低級アルコキシ基またはハロゲンを有してもよいフェニルアミノ基；ハロフェニル（低級）アルキルアミノ基；ベンゼン環上にニトロ基、アミノ基またはハロゲンを有するフェニルメチルアミノ基；または低級アルキル基とヒドロキシ（低級）アルキル基からなる群から選ばれた二つの置換基で置換されたアミノ基であって、更に

YがNを示すときは、

1〜3個の置換基を有してもよい複素環アミノ；または低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、アル（低級）アルキルおよびヒドロキシ（低級）アルキルからなる群から選ばれた1〜3個の置換基を有してもよい複素環基を示す）；

または下記式の基を、



（式中、R⁶は低級アルキル、またはハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシからなる群から選ばれた1〜3個の置換基を有してもよいアル（低級）アルキルを、および

X¹は酸残基を示す）

示すものである請求の範囲1記載の化合物。

3. R¹はピリジル、テトラヒドロピリジル、ピペリジル、ピペラジニルおよびモルホリニル基からなる群から選ばれ、
且つ低級アルキルおよび1または2個のハロゲンを有してもよいアル（低級）アルキルからなる群から選ばれた1または2個の置換基を有してもよい複素環基；シアノアミノ；イミダゾリニルアミノ；グアニジノ；ジ（低

級) アルキルグアニジノ; 低級アルキルグアニジノ; シクロ (低級) アルキルグアニジノ; フェニル (低級) アルキルグアニジノ; アル (低級) アルキルを有してもよい複素環グアニジノ; 低級アルキル、アル (低級) アルキルおよび低級アルコキシを有してもよいアリールからなる群から選ばれた置換基を有してもよい (1-複素環-1-イミノ) メチル) アミノ; ジ (低級) アルキルアミノ; ヒドロキシ (低級) アルキル; カルボキシ (低級) アルキル; カルボキシ (低級) アルケニル; 低級アルキル、低級アルカノール、低級アルキルカルバモイル、低級アルコキシカルボニルおよび1~3個の適当な置換基を有してもよい複素環カルボニルからなる群から選ばれた1または2個の置換基を有してもよいアミノ (低級) アルキル;

下記式の基:



(式中、R⁴ は水素、エトキシ、モノ (またはジ) 低級アルキルアミノ; ジ (低級) アルキルアミ

ら選ばれた1または2個の置換基を有してもよいフェニル (低級) アルキルを、および

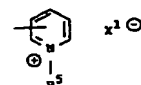
X¹ はハロゲンを示す)

示すものである請求の範囲2記載の化合物。

4. R⁴ はピリジル、テトラヒドロピリジル、ピペリジル、ピペラジニルおよびモルホリニルからなる群から選ばれ、且つ低級アルキル、フェニル (低級) アルキルおよびハロフェニル (低級) アルキルからなる群から選ばれた1または2個の置換基を有してもよい複素環基; シアノアミノ; イミダゾリニルアミノ; グアニジノ; ジ (低級) アルキルグアニジノ; 低級アルキルグアニジノ; シクロ (低級) アルキルグアニジノ; フェニル (低級) アルキルグアニジノ; フェニル (低級) アルキルピペリジリルグアニジノ; (モルホリニル (イミノ) メチル) アミノ; フェニル (低級) アルキルを有してもよい (ピペリジル (イミノ) メチル) アミノ; 低級アルキル、フェニル (低級) アルキルおよび低級アルコキシフェニルからなる群から選ばれた置換基を有してもよい (ピペラジニル (イミノ) メチル) アミノ; ジ (低級) アルキルアミノ; ヒドロキシ (低級) アルキル; カルボキシ (低級) アルキル; カルボキシ (低級) アルケニル; 低級アルキル、低級アルカノール、低級アルキルカルバモイル、低級アルコキシカルボニルおよびオキソ基を有してもよいテトラヒドロピリダジニルカルボニルからなる群から選

ノ (低級) アルキルアミノ; 低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンおよびフェニル (低級) アルキルからなる群から選ばれた1または2個の置換基を有してもよい複素環基部分が1~3個の窒素原子を含む飽和の5または6員の複素環アミノ; 低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、フェニル (低級) アルキルおよびヒドロキシ (低級) アルキルからなる群から選ばれた1または2個の置換基を有してもよい1~2個の窒素原子と1~3個の窒素原子を含む飽和の5または6員の複素環基; または低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、フェニル (低級) アルキルおよびヒドロキシ (低級) アルキルからなる群から選ばれた1または2個の置換基を有してもよい1~3個の窒素原子を含む飽和の5または6員の複素環基を示す)

または下記式の基を、



(式中、R⁵ は低級アルキル、またはハロゲン、低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群か

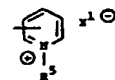
ばれた1または2個の置換基を有してもよいアミノ (低級) アルキル;

下記式の基:



(式中、R⁴ は水素、エトキシ、モノ (またはジ) 低級アルキルアミノ、ジ (低級) アルキルアミノ (低級) アルキルアミノ、フェニル (低級) アルキルピペリジリルアミノ、モルホリニル、または低級アルキル、ヒドロキシ (低級) アルキルまたはフェニル (低級) アルキルを有してもよいピペラジニルを示す)

または下記式の基を、



(式中、R⁵ は低級アルキル、またはハロゲンを有してもよいフェニル (低級) アルキル、X¹ はハロゲンを示す)

示すものである請求の範囲3記載の化合物。

5. R' は下式の基を示し、



(式中、R' は低級アルキルピペラジニル基を示す)

Y はN、そして

Z はNを

示すものである請求の範囲4記載の化合物。

8. 化合物が 5, 6-ビス(4-メトキシフェニル)-3-[(4-メチルピペラジニ-1-イル)カルボニル]-1, 2, 4-トリアジン塩酸塩である請求の範囲5記載の化合物。

7. R' は低級アルキルテトラヒドロピリジニル基を示し、

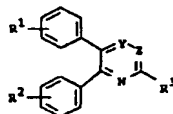
Y はCH、そして

Z はNを、

示すものである請求の範囲4記載の化合物。

8. 化合物が 4, 5-ビス(4-メトキシフェニル)-2-[(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリミジンである請求の範囲7記載の化合物。

9. 式



(式中、R' は低級アルキルまたは適当な置換基を1個以上有してもよいアル(低級)アルキル基を、

X' は酸残基を示す)

Y はCHまたはNを、

Z はCHまたはNを示す。

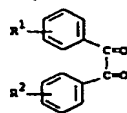
但し、R' がピリジニル基；ヒドロキシ基を有してもよいピペリジニル基；低級アルキル基またはヒドロキシ(低級)アルキル基を有するピペラジニル基；モルホリニル；低級アルケニルアミノ；ヒドロキシ(低級)アルキルアミノ；ベンゼン環上に低級アルコキシ基またはハロゲンを有してもよいフェニルアミノ；ハロフェニル(低級)アルキルアミノ；ベンゼン環上にニトロ基、アミノ基、またはハロゲンを有するフェニルスルホニルアミノ、または低級アルキルとヒドロキシ(低級)アルキルからなる群から選ばれた二つの置換基で置換されたアミノ基を示し、

YがNを示すときは、

ZはCHを示す。

で示される化合物またはその塩を製造するに当たり、

(1) 式：



式中、R' とR' はそれぞれ低級アルコキシ基を、

R' はピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニル基からなる群から選ばれ、

且つ適当な置換基を1個以上有してもよい置換基；

置換されたアミノ基；

カルボキシ(低級)アルケニル基；

カルボキシ(低級)アルキル基；

ヒドロキシ(低級)アルキル基；

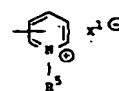
適当な置換基を1個以上有してもよいアミノ(低級)アルキル基；

下記式の基



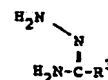
(式中、R' は水素、エトキシ、メチル(またはジ)低級アルキルアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ、(低級)アルキルアミノ、適当な置換基を1個以上有してもよい置換アミノ基、または適当な置換基を1個以上有してもよい置換基を示す)

または下記式の基を示し、



式中、R' およびR' はそれぞれ上記と同じ、で示される化合物と、

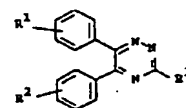
式：



式中、R' は上記と同じ、

で示される化合物またはその塩と反応させて、

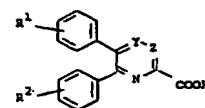
式：



式中、R'、R'、およびR' はそれぞれ上記と同じ、

で示される化合物またはその塩を得るか、または、

(2) 式：



式中、 R^1 、 R^2 、 Y および Z はそれぞれ上記と同じ。

で示される化合物、またはそのカルボキシ基における反応性誘導体、またはそれらの塩と。

式：

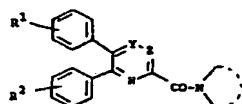


式中、 $-N$ はモノ（またはジ）低級アルキルアミノ、ジ（低級）

アルキルアミノ（低級）アルキルアミノ、適当な置換基を有してもよい複素アミノまたは適当な置換基を有してもよい少なくとも1個の窒素原子を含む複素置換基を示す。

で示される化合物またはその塩と反応させて。

式：



式中、 R^1 、 R^2 、 Y 、 Z 、および $-N$ はそれぞれ上記と同じ。

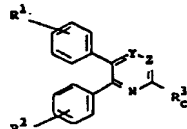
で示される化合物またはその塩を得るかまたは

(3)式：

式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Y および Z はそれぞれ上記と同じ。

で示される化合物、またはそのアミノ基における反応性誘導体またはそれらの塩をアシル化反応に付すことによって。

式：

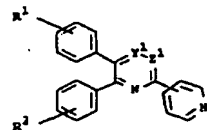


式中、 R^1 、 R^2 、 Y および Z はそれぞれ上記と同じ。

R^3 はアシルアミノ（低級）アルキル基を示す。

で示される化合物またはその塩を得るか、または

(5)式：



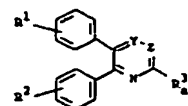
式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ上記と同じ。

Y はCHまたはN。

Z はCHまたはNを示す。

で示される化合物またはその塩と。

式：

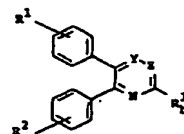


式中、 R^1 、 R^2 、 Y および Z はそれぞれ上記と同じ。

R^3 は保護されたアミノ（低級）アルキル基を示す。

で示される化合物またはその塩をアミノ保護基の脱離反応に付すことによって。

式：

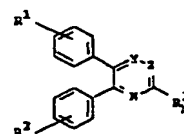


式中、 R^1 、 R^2 、 Y および Z はそれぞれ上記と同じ。

R^3 はアミノ（低級）アルキル基を示す。

で示される化合物またはその塩を得るか、または

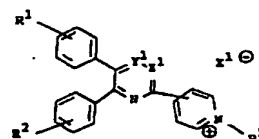
(4)式：



式中、 R^1 および X^1 はそれぞれ上記と同じ。

で示される化合物を反応させて。

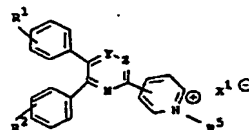
式：



式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Y 、 Z および X^1 はそれぞれ上記と同じ。

で示される化合物またはその塩を得るか、または

(6)式：

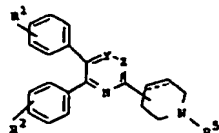


式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Y 、 Z および X^1 はそれぞれ上記と同じ。

で示される化合物またはその塩を還元反応に付すことによって。

式：

特表平6-501926 (6)

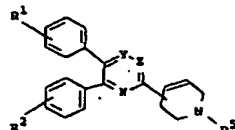


式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Y および Z はそれぞれ上記と同じ、

— は1重結合または2重結合を意味する、

で示される化合物またはその塩を得るか、または

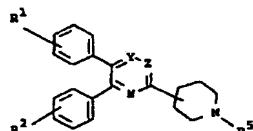
(7)式:



式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Y および Z はそれぞれ上記と同じ、

で示される化合物またはその塩を還元反応に付すことによって、

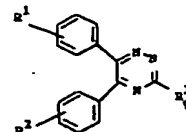
式:



式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Y および Z はそれぞれ上記と同じ、

で示される化合物またはその塩を得るか、または

(8)式:



式中、 R^1 と R^2 はそれぞれ上記と同じ、

R^3 はピリジル、テトラヒドロピリジル、ピペリジル、ピペラジン、

ラツニルおよびモルホリニル基よりなる群から選ばれ、

且つ適当な置換基を1以上有してもよい複素環基;

置換されたアミノ基;

カルボキシ(低級)アルケニル基;

カルボキシ(低級)アルキル基;

ヒドロキシ(低級)アルキル基;

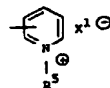
適当な置換基を1個以上有してもよいアミノ(低級)アルキル基;または

下記式の基



(式中、 R^4 は水素、エトキシ、モノ(またはジ)低級アルキルアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ(低級)アルキルアミノ、または適当な置換基を1個以上有してもよい複素環アミノ基、または適当な置換基を1個以上有してもよい複素環基を示す)

または下記式の基を示し、



(式中、 R^5 は低級アルキルまたは適当な置換基を1以上有してもよいアル(低級)アルキル基、

X^1 は酸根基を示す)

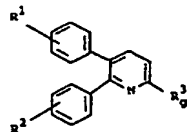
で示される化合物またはその塩と、

式:



で示される化合物を反応させて、

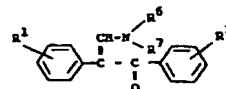
式:



式中、 R^1 、 R^2 、および R^3 はそれぞれ上記と同じ、

で示される化合物またはその塩を得るか、または

(9)式:



式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ上記と同じ、

R^3 および R^4 はそれぞれ低級アルキルを示す、

で示される化合物またはその塩と、

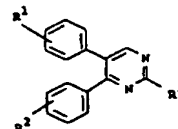
式:



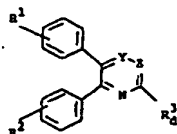
式中、 R^5 は上記と同じ、

で示される化合物またはその塩を反応させて、

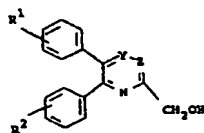
式:



式中、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ上記と同じ、
で示される化合物またはその塩を得るか、または
(10) 式：

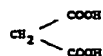


式中、 R^1 、 R^2 、 Y 、および Z はそれぞれ上記と同じ、
 R^3 はカルボキシまたは保護されたカルボキシ基を示す、
で示される化合物またはその塩を還元反応に付すことによって、
式：

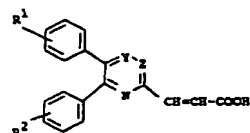


式中、 R^1 、 R^2 、 Y および Z はそれぞれ上記と同じ、
で示される化合物またはその塩を得るか、または
(11) 式：

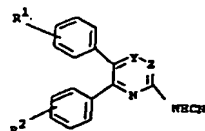
式中、 R^1 、 R^2 、 Y および Z はそれぞれ上記と同じ、
で示される化合物またはその塩と、
式：



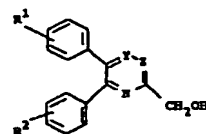
で示される化合物またはその塩を反応させて、
式：



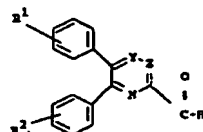
式中、 R^1 、 R^2 、 Y および Z はそれぞれ上記と同じ、
で示される化合物またはその塩を得るか、または
(13) 式：



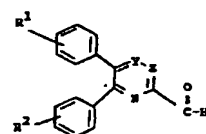
式中、 R^1 、 R^2 、 Y および Z はそれぞれ上記と同じ、
で示される化合物またはその塩と、



式中、 R^1 、 R^2 、 Y 、および Z はそれぞれ上記と同じ、
で示される化合物またはその塩を酸化反応に付すことによって、
式：



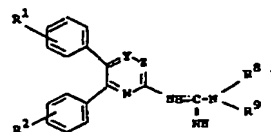
式中、 R^1 、 R^2 、 Y および Z はそれぞれ上記と同じ、
で示される化合物またはその塩を得るか、または
(12) 式：



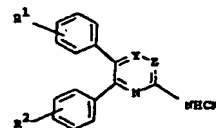
式：



式中、 R^3 および R^4 はそれぞれ水素、低級アルキル、シクロ（低級）アルキル、アル（低級）アルキル、または適当な1以上の置換基を有してもよい複素環基を示す、または
 R^3 および R^4 は窒素原子と共に互いに連結して適当な1以上の置換基を有してもよい複素環基を形成する、
で示される化合物またはその塩を反応させて、
式：



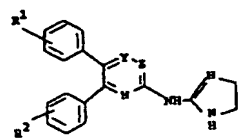
式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Y および Z はそれぞれ上記と同じ、
で示される化合物またはその塩を得るか、または
(14) 式：



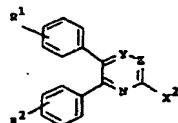
式中、 R^1 、 R^2 、 Y および Z はそれぞれ上記と同じ。
で示される化合物またはその塩と。



で示される化合物またはその塩を反応させて、
式：



式中、 R^1 、 R^2 、 Y および Z はそれぞれ上記と同じ。
で示される化合物またはその塩を得るか、または
(15)式：



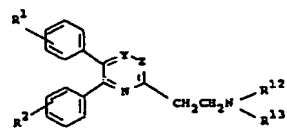
式中、 R^1 、 R^2 、 Y および Z はそれぞれ上記と同じ。
 X^1 は酸基を示す。

式中、 R^1 、 R^2 、 Y および Z はそれぞれ上記と同じ。
で示される化合物またはその塩と。
式： $HCHO$

で示される化合物および、
式：



式中、 R^{10} および R^{11} はそれぞれ低級アルキルを示す。
で示される化合物またはその塩を反応させて、
式：



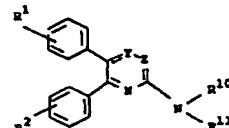
式中、 R^1 、 R^2 、 R^{10} 、 R^{11} 、 Y および Z はそれぞれ上記と同じ。
で示される化合物またはその塩を得るか、または
(17)式：

で示される化合物またはその塩と。
式：

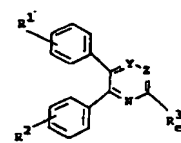
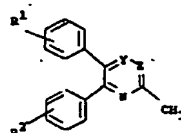


式中、 R^{10} は水素または低級アルキル、
 R^{11} は低級アルキルまたは1-アミノ-1-イミノエチル、または
は
 R^{10} および R^{11} は窒素原子と互いに連結して適当な1個以上の
置換基を有してもよい複素環系を形成する。

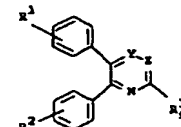
で示される化合物またはその塩を反応させて、
式：



式中、 R^1 、 R^2 、 R^{10} 、 R^{11} 、 Y および Z はそれぞれ上記と同じ。
で示される化合物またはその塩を得るか、または
(16)式：



式中、 R^1 、 R^2 、 Y 、および Z はそれぞれ上記と同じ。
 R^3 はカルボキシ(低級)アルケニル基を示す。
で示される化合物またはその塩を還元反応に付すことによって、
式：



式中、 R^1 、 R^2 、 Y および Z はそれぞれ上記と同じ。
 R^4 はカルボキシ(低級)アルキル基を示す。
で示される化合物またはその塩を得る、
ことを特徴とする製法。

10. 請求の範囲1記載の化合物または医薬として許容されるその
塩を活性成分として、医薬として許容される担体と混合したもので
ある医薬組成物。
11. 請求の範囲1記載の化合物または医薬として許容されるその

腫を抗癌剤、血管拡張剤または抗炎症剤として使用する使用法。

12. 請求の範囲1記載の化合物または医薬として許容されるその塩を人または動物に投与することからなる血栓症、高血圧、心臓血管または脳血管疾病、または炎症の予防または治療方法。

13. 請求の範囲1記載の化合物または医薬として許容されるその塩と医薬として許容される担体を混合することからなる医薬組成物の製造法。

明細書

複素環式化合物

技術分野

この発明は医薬として有用な新規な複素環式化合物および医薬として許容されるその塩に関するものである。

背景技術

幾つかの複素環式化合物は、たとえば米国特許第3,979,516号、米国特許第4,021,553号、米国特許第4,190,725号、米国特許第4,318,911号に記載されて公知である。

発明の詳細な説明

この発明は、新規な複素環式化合物に関するものである。

より詳細には、この発明は、薬理学的活性を有する新規な複素環式化合物および医薬として許容されるその塩、およびその製造方法、およびそれを含む医薬的組成物、更にはその使用に関するものである。

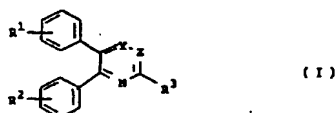
従って、この発明の一つの目的は抗癌作用、血管拡張作用および抗炎症作用を有する新規な有用な複素環式化合物および医薬として許容されるその塩を提供することである。

この発明のもう一つの目的はこの複素環式化合物とその塩の製造方法を提供することである。

この発明のさらにもう一つの目的は上述の複素環式化合物または医薬として許容されるその塩を含む医薬的組成物を提供することである。

この発明のさらにもう一つの目的は、上述の複素環式化合物または医薬として許容されるその塩を、血栓症、高血圧、冠状血管または脳血管疾病および炎症、特に人および動物の血栓症の予防および治療用医薬として使用する発明を提供することである。

この発明の目的とする複素環式化合物は新規であり、下記一般式(I)で表される。



式中、R¹とR²はそれぞれ低級アルコキシ基を、

R³はピリジル、テトラヒドロピリジル、ピペリジル、ピペラジニルおよびモルホリニル基からなる群から選ばれ、且つ適当な置換基を1個以上有してもよい複素環基；

置換されたアミノ基；

カルボキシ（低級）アルケニル基；

カルボキシ（低級）アルキル基；

ヒドロキシ（低級）アルキル基；

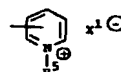
適当な置換基を1個以上有してもよいアミノ（低級）アルキル基；

下記式の基



（式中、R⁴は水素、エトキシ、メノ（またはジ）低級アルキルアミノ、ジ（低級）アルキルアミノ（低級）アルキルアミノ、適当な置換基を1個以上有してもよい複素環アミノ基、または適当な置換基を1個以上有してもよい複素環基を示す）

または下記式の基を示し、



（式中、R⁵は低級アルキルまたは適当な置換基を1個以上有してもよいアル（低級）アルキル基を、X¹は酸塩基を示す）

YはCHまたはNを、

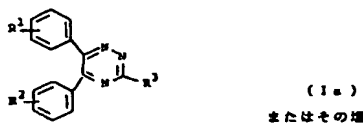
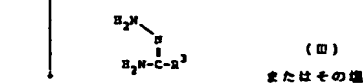
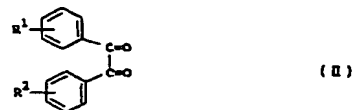
ZはCHまたはNを示す。

但し、R³がピリジル基；ヒドロキシ基を有してもよいピペリジル基；低級アルキル基またはヒドロキシ（低級）アルキル基を有するピペラジニル基；モルホリニル基；低級アルケニルアミノ基；ヒドロキシ（低級）アルキルアミノ基；ベンゼン環上に低級アルコキシ基またはハロゲン基を有してもよいフェニルアミノ基；ハロフェニル（低級）アルキルアミノ基；ベンゼン環上にニトロ基、アミノ基またはハロゲンを有するフェ

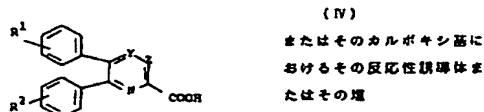
ニルスルホニルアミノ基；または低級アルキル基とヒドロキシ（低級）アルキル基からなる群から選ばれた二つの置換基で置換されたアミノ基であって、更に
YがNであるときは、ZはCHを表す。

本発明の目的化合物（I）は以下の方法で製造される。

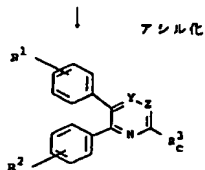
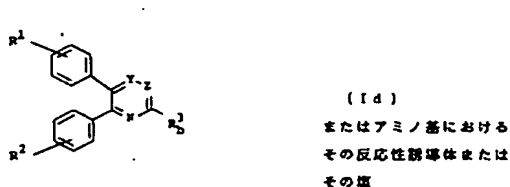
製法（1）



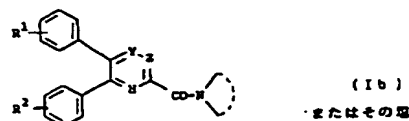
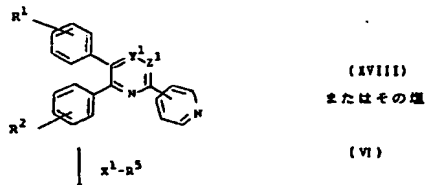
製法（2）



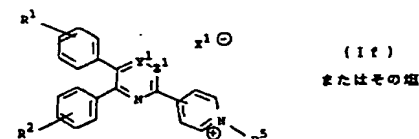
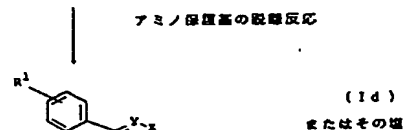
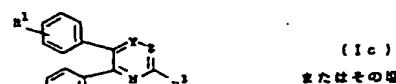
製法（4）



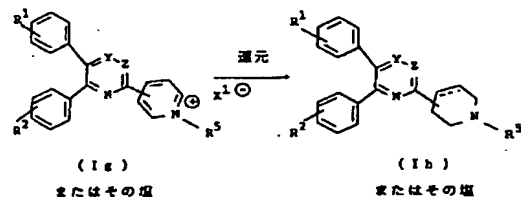
製法（5）



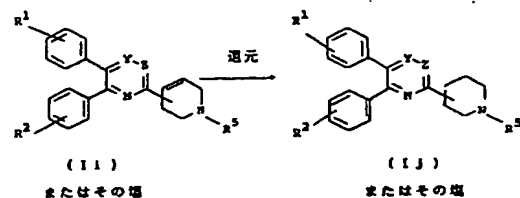
製法（3）



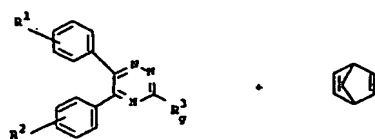
製法（6）



製法（7）



製法 (8)



(IXI)

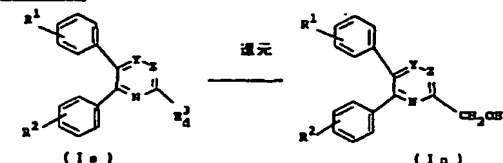
またはその塩

(VII)

(Ik)

またはその塩

製法 (10)



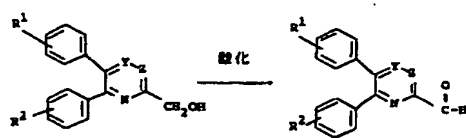
(Ia)

またはその塩

(In)

またはその塩

製法 (11)



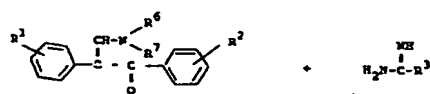
(Ia)

またはその塩

(Io)

またはその塩

製法 (9)



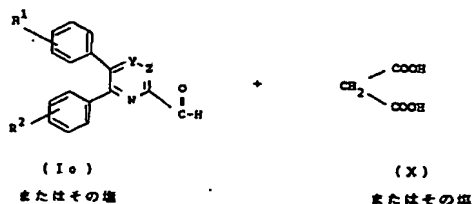
(VII)

またはその塩

(IX)

またはその塩

製法 (12)

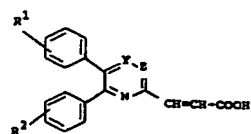


(Io)

またはその塩

(X)

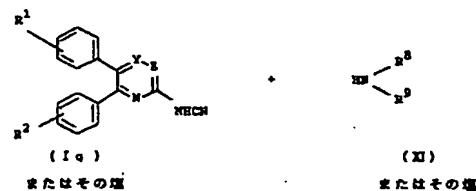
またはその塩



(Io)

またはその塩

製法 (13)

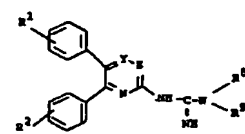


(Iq)

またはその塩

(XII)

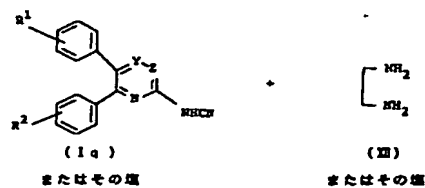
またはその塩



(Ir)

またはその塩

製法 (14)

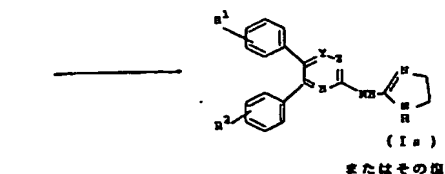


(Iq)

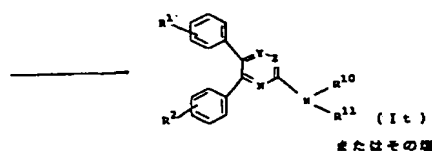
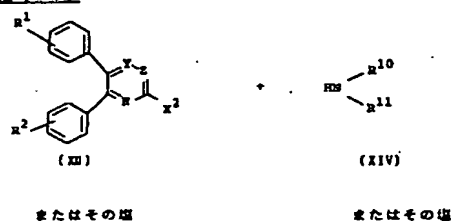
またはその塩

(XIII)

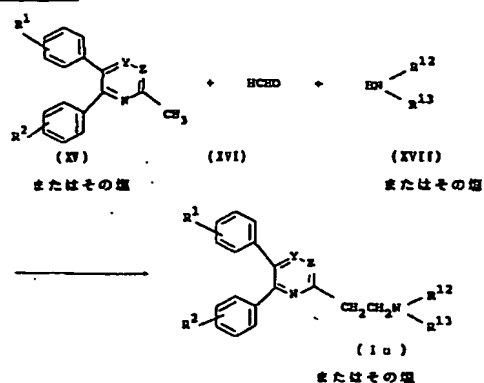
またはその塩



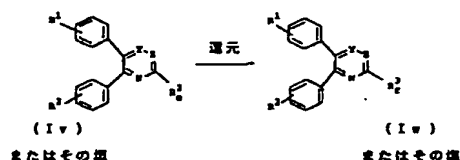
製法 (15)



製法 (16)



製法 (17)



式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Y 、 Z および X^1 はそれぞれ上記に定義した通りであり、

$-N^1$ はモノ（またはジ）低級アルキルアミノ基、ジ

（低級）アルキルアミノ（低級）アルキルアミノ基、
適当な置換基を1個以上有してもよい複素環アミノ
基、または適当な置換基を1個以上有してもよい少な
くとも一個の窒素原子を含む複素環基、

R^5 は保護されたアミノ（低級）アルキル基、

R^6 はアミノ（低級）アルキル基、

R^7 はアシルアミノ（低級）アルキル基、

R^8 はカルボキシ基または保護されたカルボキシ基、

R^9 と R^{10} はそれぞれ低級アルキル基、

R^{11} と R^{12} はそれぞれ水素、低級アルキル基、シクロ（低
級）アルキル基、アル（低級）アルキル基、適当な置
換基を1個以上有してもよい複素環基を意味するか、
または

R^{13} と R^{14} が、窒素原子と共に互いに連結して適当な
置換基を1個以上有してもよい複素環基を形成し、

X^1 は脱離基、

R^{15} は水素または低級アルキル基、

R^{16} は低級アルキル基または1-アミノ-1-イミノメチル基
を意味するか、または

R^{17} と R^{18} が窒素原子と共に互いに連結して適当な置
換基を1個以上有してもよい複素環基を形成し、

R^{19} と R^{20} はそれぞれ低級アルキル基、

R^{21} はカルボキシ（低級）アルケニル基、

R^{22} はカルボキシ（低級）アルキル基を表し、

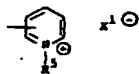
製法 (6) の --- は1重結合または2重結合を意味し、

R^{23} はピリジル、テトラヒドロピリジル、ピペリジル、ピペ
ラジニルおよびモルホリニル基からなる群から選ばれ、
且つ適当な置換基を1個以上有してもよい複素環基；置
換されたアミノ基；カルボキシ（低級）アルケニル基；
カルボキシ（低級）アルキル基；ヒドロキシ（低級）ア
ルキル基；適当な置換基を1個以上有してもよいアミノ
（低級）アルキル基；または

下記式の基：



（式中、 R^4 は水素、エトキシ、モノ（またはジ）低級
アルキルアミノ、ジ（低級）アルキルアミノ（低級）
アルキルアミノ、適当な置換基を1個以上有してもよい
複素環アミノ基、または適当な置換基を1個以上有して
もよい複素環基を表す）
または下記式の基を表す。



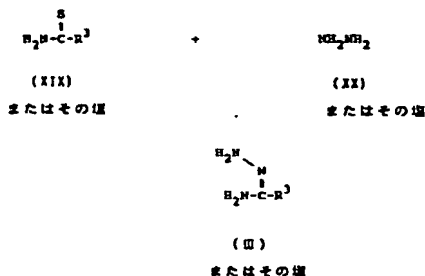
(式中、R¹ は低級アルキル基または適当な置換基を1個以上有してもよいアル(低級)アルキル基で、X¹ は置換基を示す)

Y¹ はCHまたはN、

Z¹ はCHまたはNを示す。

出発化合物(II)またはその塩は下記の方法にて製造される。

製法 (B)



式中、R³ は上記と同じである。

などが含まれる。

「カルボキシ(低級)アルケニル」および「低級アルケニルアミノ」の語における適当な「低級アルケニル」にはビニル、プロペニル、ブテニル、イソブテニルなどのような2〜6個の炭素原子、好ましくは2〜4個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖のものが含まれる。

適当な「置換されたアミノ基」にはシアノアミノ；イミダゾリルアミノ；グアニジノ；ジ(低級)アルキルグアニジノ；低級アルキルグアニジノ；シクロ(低級)アルキルグアニジノ；アル(低級)アルキルグアニジノ；アル(低級)アルキルなどのような適当な置換基で置換されてもよい複素環グアニジノ；低級アルキル、アル(低級)アルキル、低級アルコキシなどのような適当な置換基を有していてもよいアリーののような適当な置換基を有していてもよい(1-複素環-1-イミノメチル)アミノ；ジ(低級)アルキルアミノ基などが含まれる。

「カルボキシ(低級)アルキル」、「ヒドロキシ(低級)アルキル」、「アミノ(低級)アルキル」、「ジ(低級)アルキルアミノ(低級)アルキルアミノ」、「アシルアミノ(低級)アルキル」、「保護されたアミノ(低級)アルキル」、「ジ(低級)アルキルアミノ」、「ジ(低級)アルキルグアニジノ」、「低級アルキルグアニジノ」、「アル(低級)アルキル」、「ヒドロキシ(低級)アルキルアミノ」、「モノ(またはジ)低級アルキルアミノ」、「ハロフェニル(低級)アルキルアミノ」および「アル(低級)アルキルグアニジノ」の語における適当な「低級アルキル」と「低級アルキル部分」にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、

目的化合物(I)の適当な置換基として許容される塩は通常の非毒性塩で、アルカリ金属塩(たとえばナトリウム塩、カリウム塩など)やアルカリ土類金属塩(たとえばカルシウム塩、マグネシウム塩など)のような金属塩、アンモニウム塩、有機塩基塩(たとえばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩など)、有機酸塩(たとえば酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸塩、トルエンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩など)、無機酸塩(例えば塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、硝酸塩など)、アミノ酸(たとえばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸など)との塩などを含む。

本明細書の上記および今後の記述において、この発明の範囲に含まれる種々の定義および好ましい例を以下に説明する。

「低級」の語は、他に指示のない限り炭素数1〜6の基を意味するものとし、好ましくは炭素数1〜4の基を意味する。

適当な「低級アルコキシ基」はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、i-ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどを含む。

「ピリジル、テトラヒドロピリジル、ピペリジル、ピペラジニル」および「モルホリニル」基よりなる群から選ばれ、且つ適当な置換基を1個以上有していてもよい複素環基の語における適当な「置換基」には、低級アルキル、ハロゲン[たとえば弗素、塩素、臭素、ヨ素]のような適当な置換基を有していてもよいアル(低級)アルキル

ル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、ペンチル、i-ペンチル、ヘキシルなどのような1〜6個、好ましくは1〜4個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖のものが含まれる。

「保護されたアミノ(低級)アルキル」の語における適当な「保護されたアミノ部分」にはアシルアミノ基などが含まれる。

適当な「保護されたカルボキシ」にはエステル化されたカルボキシ基などが含まれる。

エステル化されたカルボキシ基のエステル部分の適当な例としては低級アルキルエステル(たとえばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、第3級ブチルエステル、ペンチルエステル、ヘキシルエステル、1-シクロプロピルエチルエステルなど)などが示される。これらは適当な置換基を1以上有していてもよく、例えば低級アルカノイルオキシ(低級)アルキルエステル[たとえばアセトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチルオキシメチルエステル、パレイルオキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、ヘキサノイルオキシメチルエステル、1(または2)-アセトキシエチルエステル、1(または2または3)-アセトキシプロピルエステル、1(または2または3または4)-アセトキシブチルエステル、1(または2)-プロピオニルオキシエチルエステル、1(または2または3)-プロピオニルオキシプロピルエステル、1(または2)-ブチルオキシエチルエステル、1(または2)-イソブチルオキシエチルエステル、1(または2)-ピバロイルオキシエチルエステル、1(または2)-ヘキサノイルオキシエチルエステル、イソブチルオキシ

メチルエステル、2-エチルブチルオキシメチルエステル、3、3-ジメチルブチルオキシメチルエステル、1（または2）-ペンタノールオキシエステルなど）、低級アルカンホルボニル（低級）アルキルエステル（たとえば2-メチルエチルエステルなど）、モノ（またはジまたはトリ）-ハロ（低級）アルキルエステル（たとえば2-アイソドデシルエステル、2、2、2-トリクロロエチルエステルなど）、低級アルコキシカルボニルオキシ（低級）アルキルエステル（たとえばメトキシカルボニルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルオキシメチルエステル、2-メトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-エトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-イソプロポキシカルボニルオキシエチルエステルなど）、フタリリジン（低級）アルキルエステル、または（5-低級アルキル-2-オキソ-1、3-ジオキソ-4-イル）（低級）アルキルエステル（たとえば（5-メチル-2-オキソ-1、3-ジオキソ-4-イル）メチルエステル、（5-エチル-2-オキソ-1、3-ジオキソ-4-イル）メチルエステル、（5-プロピル-2-オキソ-1、3-ジオキソ-4-イル）エチルエステルなど）；低級アルケニルエステル（たとえばビニルエステル、アリルエステルなど）；低級アルキニルエステル（たとえばエチニルエステル、プロピニルエステルなど）；適当な置換基を1以上有していてもよいモノ（またはジまたはトリ）フェニル（低級）アルキルエステルのような適当な置換基を1以上有していてもよいアル（低級）アルキルエステル（たとえばベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、フェニルエステル、トリルエステル、ペンズヒドリルエステル、ビス（メトキシフェニル）メチルエステル、3、4-ジメトキシベンジル

エステル、4-ヒドロキシ-3、5-ジ- 第3級ブチルベンジルエステルなど）；適当な置換基を1以上有していてもよいアリールエステル（たとえばフェニルエステル、4-クロロフェニルエステル、トリルエステル、第3級ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メシチルエステル、クメニルエステルなど）；フタリルエステルなどが挙げられる。

「アシルアミノ」および「アシルアミノ（低級）アルキル」の語における適当な「アシル」にはカルバモイル、脂肪族アシル基、芳香族を含むアシル基（以下芳香族アシルと言う）または複素環を含むアシル基（以下複素環アシルと言う）が含まれる。

上記アシル基の適当な例としては以下のようなものが挙げられる。図ら

カルバモイル；低級または高級アルカノイルのような脂肪族アシル（たとえばホルミル、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、2、2-ジメチルプロパノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、ヘプタデカノイル、オクタデカノイル、ノナデカノイル、アイコサノイルなど）；低級または高級アルコキシカルボニル（たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニル、第3級ペンチルオキシカルボニル、ヘプチルオキシカルボニルなど）、低級アルキルカルバモイル（たとえばメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ブチルカルバモイルなど）；低級または高級アルカンホルボニル（たと

えばメタンスホルボニル、エタンスホルボニルなど）；低級または高級アルコキシホルボニル（たとえばメトキシホルボニル、エトキシホルボニルなど）など；芳香族アシルたとえばアロイル（たとえばベンゾイル、トルロイル、ナフトイルなど）；アル（低級）アルカノイル【たとえばフェニル（低級）アルカノイル（たとえばフェニルアセチル、フェニルプロパノイル、フェニルブタノイル、フェニルイソブチル、フェニルペンタノイル、フェニルヘキサノイルなど）、ナフチル（低級）アルカノイル（たとえばナフチルアセチル、ナフチルプロパノイル、ナフチルブタノイルなど）など】、アル（低級）アルケノイル【たとえばフェニル（低級）アルケノイル（たとえばフェニルプロペノイル、フェニルブテノイル、フェニルメタクリロイル、フェニルペンテノイル、フェニルヘキセノイルなど）、ナフチル（低級）アルケノイル（たとえばナフチルプロペノイル、ナフチルブテノイル、ナフチルペンテノイルなど）など】、アル（低級）アルコキシカルボニル【たとえばフェニル（低級）アルコキシカルボニル（たとえばベンジルオキシカルボニルなど）など】；アリールオキシカルボニル（たとえばフェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニルなど）；アリールオキシ（低級）アルカノイル（たとえばフェノキシアセチル、フェノキシプロピオニルなど）；アリールカルバモイル（たとえばフェニルカルバモイルなど）；アリールチオカルバモイル（たとえばフェニルチオカルバモイルなど）；アリールグリオキシロイル（たとえばフェニルグリオキシロイル、ナフチルグリオキシロイルなど）；アレンホルボニル（たとえばベンゼンホルボニル、P-トルエンホルボニルなど）などが挙げられる。

複素環アシルとしては、たとえば複素環カルボニル；複素環（低級）アルカノイル（たとえばチエニルアセチル、チエニルプロパノイル、チエニルブタノイル、チエニルペンタノイル、チエニルヘキサノイル、チエニルアセチル、チエニルアセチル、テトラゾリルアセチルなど）；複素環（低級）アルケノイル（たとえば複素環プロペノイル、複素環ブテノイル、複素環ペンテノイル、複素環ヘキセノイルなど）；複素環グリオキシロイル（たとえばチエニルグリオキシロイル、チエニルグリオキシロイルなど）などが挙げられる。そして上記の「複素環カルボニル」、「複素環（低級）アルカノイル」、「複素環（低級）アルケノイル」および「複素環グリオキシロイル」の語における適当な複素環部分は、より詳細には、酸素原子、硫黄原子、窒素原子などのような複素原子を少なくとも1個含む飽和または不飽和の単環または多環複素環基を意味する。そして、特に好ましい複素環基のうち1〜4個の複素原子を含む不飽和の3〜8員環（より好ましくは5または6員環）の複素環基としては、たとえばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジルおよびそのN-オキサイド、ジヒドロピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、テトラヒドロピリダジニル（たとえば2、3、4、5-テトラヒドロピリダジニルなど）、トリアゾリル（たとえば4H-1，2，4-トリアゾリル、1H-1，2，3-トリアゾリル、2H-1，2，3-トリアゾリルなど）、テトラゾリル（たとえば1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリルなど）などが挙げられる。また特に好ましいその他の複素環基としては、1〜4個の複素原子を含む飽和の3〜8員環（より好ましくは5または6員環）の複素環基、たとえばピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジノ、ピ

ベラジニルなどが挙げられる。さらに、特に好ましい複素環系としては、1〜4個の窒素原子を含む不飽和縮合複素環系、たとえばインドリル、イソインドリル、インドリニル、インドリジニル、ペンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ペンソトリアゾリルなど；1〜2個の酸素原子と1〜3個の窒素原子を含む不飽和の3〜8員環（より好ましくは5または6員環）の複素環系、たとえばオキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（例えば1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリルなど）など；1〜2個の酸素原子と1〜3個の窒素原子を含む飽和の3〜8員環（より好ましくは5または6員環）の複素環系、例えばモルホリニル、シドノニルなど；1〜2個の酸素原子と1〜3個の窒素原子を含む不飽和の縮合複素環系、たとえばベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリルなど、1〜2個の硫黄原子と1〜3個の窒素原子を含む不飽和の3〜8員環（より好ましくは5または6員環）の複素環系、例えばチアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル（例えば1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリルなど）、ジヒドロチアジニルなど；1〜2個の硫黄原子と1〜3個の窒素原子を含む飽和の3〜8員環（より好ましくは5または6員環）の複素環系、例えばチアゾリジニルなど、1〜2個の硫黄原子を含む不飽和の3〜8員環（より好ましくは5または6員環）の複素環系、例えばチエニル、ジヒドロジチエニル、ジヒドロジチオニルなど；1〜2個の硫黄原子と1〜3個の窒素原子を含む不飽和の縮合複素環系、例えばベンゾチアゾリル、ペンソチアジアゾリルなど；1個の硫黄原子を含む不飽和の3〜8員

素原子を含む複素環系」の定義における適当な「複素環系」として、例えばピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニルなどのような1〜4個の窒素原子を含む飽和の3〜8員環（より好ましくは5または6員環）からなる複素環系；

例えばモルホリニル、シドノニルなどの様な1〜2個の酸素原子と1〜3個の窒素原子を含む飽和の3〜8員環（より好ましくは5または6員環）からなる複素環系などが挙げられる。

「適当な置換基を1個以上有してもよい複素環アミノ」の語における適当な「置換基」としてはアル（低級）アルキルなどが含まれる。

「R¹とR²が窒素原子と共に互いに連結して適当な置換基を1個以上有してもよい複素環系を形成」および「R¹とR²が窒素原子と共に互いに連結して適当な置換基を1個以上有してもよい複素環系を形成」の定義における適当な「置換基」として低級アルキル、アル（低級）アルキル、ヒドロキシ（低級）アルキルなどが含まれる。

「適当な置換基を1個以上有してもよい少なくとも1個の窒素原子を含む複素環系」の定義における適当な「置換基」として低級アルキル、アル（低級）アルキル、ヒドロキシ（低級）アルキルなどが含まれる。

「シクロ（低級）アルキルグアニツノ」の語における適当な「シクロ（低級）アルキル」および「シクロ（低級）アルキル部分」としてシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどの様な3〜8員環（好ましくは5〜7個の炭素原子を有するもの）のシクロアルキルが含

まれる（より好ましくは5または6員環）の複素環系、例えばフリル基など；1個の酸素原子と1〜2個の窒素原子を含む不飽和の3〜8員環（より好ましくは5または6員環）の複素環系、例えばジヒドロオキサチエニル基など；1〜2個の窒素原子を含む不飽和の縮合複素環系、例えばベンゾチエニル、ベンゾジチエニル基など；1個の酸素原子と1〜2個の窒素原子を含む不飽和の縮合複素環系、例えばベンズオキサチエニルなどが挙げられる。上記のアシル部分はハロゲン（例えば弗素、塩素、臭素、碘素）、ヒドロキシ、ニトロ、オキソ、低級アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）などのような適当な置換基を、同一または異なって1〜10個有してもよい。

「適当な置換基を1個以上有してもよい複素環系」、「（1-複素環系-1-イミノ）メチル」アミノ」、「複素環グアニツノ」および「適当な置換基を1個以上有してもよい複素環アミノ」の語における適当な「複素環系」としても、上記のようなものが示される。

「適当な置換基を1個以上有してもよい複素環系」の語における適当な「置換基」としては低級アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）、アル（低級）アルキル、ヒドロキシ（低級）アルキルなどが含まれる。

「R¹とR²が窒素原子と共に互いに連結して適当な置換基を1個以上有してもよい複素環系を形成」、「R¹とR²が窒素原子と共に互いに連結して適当な置換基を1個以上有してもよい複素環系を形成」および「適当な置換基を有してもよい少なくとも1個の窒

素原子を含む複素環系」の定義における適当な「置換基」としては低級アルキル、アル（低級）アルキル、ヒドロキシ（低級）アルキルなどが含まれる。

「適当な置換基を1個以上有してもよいアミノ（低級）アルキル」の語における適当な「置換基」として低級アルキル、上例の様なアシルなどが含まれる。

適当な「置換基」として上例の様なハロゲンが含まれる。

適当な「置換基」として上例の様な置換基などが含まれる。

「アル（低級）アルキル」および「アル（低級）アルキルグアニツノ」の語における適当な「アリアル」および「アリアル部分」としてフェニル、ナフチルなどが含まれる。

「適当な置換基を1個以上有してもよいアル（低級）アルキル」の語における適当な「置換基」として上例の様なハロゲンなどが含まれる。

「ハロフェニル（低級）アルキルアミノ」の語における適当な「ハロゲン」および「ハロゲン部分」としては上例の様なハロゲンが含まれる。

目的化合物（I）の好ましい具体例は下記の通りである。

R¹は低級アルコキシ基、

R²は低級アルコキシ基、

R³はピリジル、テトラヒドロピリジル、ピペリジル、ピペラジニルおよびモルホリニル基からなる群から選ばれ、且つ1〜3個（より好ましくは1または2個）の適当な置換基を有してもよい複素環系であり、[より好ましくはピリジル、テトラヒドロピリジル、ピペリジル、ピペラジニルおよびモルホリニル基からなる群から選ばれ、且つ低級アルキルおよび1または2個の

ハロゲン有してもよいアル（低級）アルキルからなる群から選ばれた1または2個の置換基を有してもよい複素環基、最も好ましくはピリジル、チトラヒドロピリジル、ピペリジル、ピペラジニルおよびモルホリニルからなる群から選ばれ、且つ低級アルキル、フェニル（低級）アルキルおよびハロフェニル（低級）アルキルからなる群から選ばれた1または2個の置換基を有してもよい複素環基；シアノアミノ；イミダゾリニルアミノ；グアニチノ；ジ（低級）アルキルグアニチノ；低級アルキルグアニチノ；シクロ（低級）アルキルグアニチノ；アル（低級）アルキルグアニチノ【より好ましくはフェニル（低級）アルキルグアニチノ】；1〜3個（より好ましくは1個）の適当な置換基で置換されてもよい複素環グアニチノ【より好ましくはアル（低級）アルキルを有してもよい複素環グアニチノ、最も好ましくはフェニル（低級）アルキルピペリジルグアニチノ】；1〜3個（より好ましくは1個）の適当な置換基を有してもよい（1-複素環-1-イミノ）メチルアミノ【より好ましくは低級アルキル、アル（低級）アルキルおよび低級アルコキシを有してもよいアリールからなる群から選ばれた置換基を有してもよい（1-複素環-1-イミノ）メチルアミノ、最も好ましくは（モルホリニル（イミノ）メチル）アミノ、フェニル（低級）アルキルを有してもよい（ピペリジル（イミノ）メチル）アミノ、または低級アルキル、フェニル（低級）アルキルおよび低級アルコキシフェニルからなる群から選ばれた置換基を有してもよい（ピペラジニル（イミノ）メチル）アミノ】；ジ（低級）アルキルアミノ；ヒドロキシ（低級）アルキル；カ

ルボキシ（低級）アルキル；カルボキシ（低級）アルケニル；低級アルキルおよびアルシルからなる群から選ばれた1〜3個（より好ましくは1または2個）の置換基を有してもよいアミノ（低級）アルキル【より好ましくは低級アルキル、低級アルカノイル、低級アルキルカルバモイル、低級アルコキシカルボニルおよび1〜3個の適当な置換基を有してもよい複素環カルボニルからなる群から選ばれた1または2個の置換基を有してもよいアミノ（低級）アルキル；最も好ましくは低級アルキル、低級アルカノイル、低級アルキルカルバモイル、低級アルコキシカルボニルおよびオキシ基を有してもよいチトラヒドロピリダジニルカルボニルからなる群から選ばれた1または2個の置換基を有してもよいアミノ（低級）アルキル】；

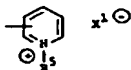
下記式の基：



（式中、 R^4 は水素、エトキシ、モノ（またはジ）低級アルキルアミノ、ジ（低級）アルキルアミノ（低級）アルキルアミノ、または低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンおよびアル（低級）アルキルからなる群から選ばれた1〜3個（より好ましくは1または2個）の置換基を有してもよい複素環アミノ【より好ましくは低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンおよびフェニル（低級）アルキルからなる群から選ばれた1または2個の置換基を有してもよい複素環基部分】が1〜3個の置換基を含む飽和の5または6員の複素環アミノ

ノで、最も好ましくはフェニル（低級）アルキルピペリジルアミノ】、または低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、アル（低級）アルキルおよびヒドロキシ（低級）アルキルからなる群から選ばれた1〜3個（より好ましくは1または2個）の置換基を有してもよい複素環基【より好ましくは低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、フェニル（低級）アルキルおよびヒドロキシ（低級）アルキルからなる群から選ばれた1または2個の置換基を有してもよい1〜2個の酸素原子と1〜3個の窒素原子を含む飽和の5または6員の複素環基、または低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、フェニル（低級）アルキルおよびヒドロキシ（低級）アルキルからなる群から選ばれた1または2個の置換基を有してもよい1〜3個の窒素原子を含む飽和の5または6員の複素環基で、最も好ましくはモルホリニル、または低級アルキル、ヒドロキシ（低級）アルキルまたはフェニル（低級）アルキルを有してもよいピペラジニル】；

または下記式の基を表し、



（式中、 R^5 は低級アルキル、またはハロゲン、低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から選ばれた1〜3個（より好ましくは1または2個）の置換基を有してもよいアル（低級）アルキル【より好ましくはハロゲン、低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から選ばれた1または2個の置換基を有してもよいフェニル（低級）アルキルで、最も好ましくはハロゲンを有してもよいフェニル（低級）アルキル】、そして

X^1 は置換基【より好ましくはハロゲン】）、

Yは CHまたはN、

Zは CHまたはNを示す、

但し、 R^6 がピリジル基；ヒドロキシ基を有してもよいピペリジル基；低級アルキル基またはヒドロキシ（低級）アルキル基を有するピペラジニル；モルホリニル；低級アルケニルアミノ；ヒドロキシ（低級）アルキルアミノ；ベンゼン環上に低級アルコキシ基またはハロゲンを有してもよいフェニルアミノ；ハロフェニル（低級）アルキルアミノ；ベンゼン環上にニトロ基、アミノ基またはハロゲンを有するフェニルモルホリニルアミノ；または低級アルキルとヒドロキシ（低級）アルキルからなる群から選ばれた二つの置換基で置換されたアミノ基であって、

YがNであるとせば、

ZはCHを示す、

この発明の目的および出発化合物の製法を以下に詳述する。

例法(1)

化合物(Ia)またはその塩は、化合物(II)と化合物(III)もしくはその塩を反応させることによって製造することができる。この反応は水、アルコール(例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなど)、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロホルム、塩化メチレンクロライド、ジメチル酢酸アミド、N,N-ジメチルホルムアミドの様な通常の溶媒または反応に影響を与えない他のいかなる有機溶媒中でも行われる。これらの溶媒の中で親水性溶媒は水と混合して使用してもよい。

この反応は好ましくは無機酸(例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸など)または有機酸(例えば醋酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、P-トルエンスルホン酸など)の存在の下で行われる。

この反応はまたアルカリ金属水酸化物、アルカリ金属重炭酸塩、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属硫酸塩、トリ(低級)アルキルアミン、ピリジン類(例えばピリジン、ルチジン、ピコリン、ジメチルアミノピリジンなど)、N-(低級)アルキルモルホリン、N,N-ジ(低級)アルキルベンジルアミン、N,N-ジ(低級)アルキルアニリンなどの様な無機または有機塩基の存在の下で行われる。塩基、酸及び/または出発化合物が液体のときは、これらは溶媒として使うこともできる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常冷却〜加熱下に行われる。

化合物(III)および(Ia)の適当な塩は化合物(I)で例示したものが挙げられる。

行うことができる。

この反応は典型的には塩基の様な反応促進剤の存在または不存在下に行うことができる。

適当な塩基としては、第3級アミン[たとえばトリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリンなど]、アルカリ金属水酸化物[たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど]、アルカリ金属炭酸塩[たとえば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど]、アルカリ金属重炭酸塩[炭酸水素ナトリウムなど]、有機酸塩[たとえば酢酸ナトリウムなど]などが含まれる。塩基が液体の場合は、塩基は溶媒として使うことができる。

適当な化合物(IV)、(V)および(Ib)の塩は化合物(I)で例示したものを言うことができる。

例法(2)

化合物(Ic)またはその塩は化合物(Ic)またはその塩に対し、R₁におけるアミノ保護基の脱離反応を行うことにより製造することができる。この反応の適当な方法として加水分解、還元などの様な通常の方法が含まれる。

(1) 加水分解:

加水分解は好ましくは塩基またはルイス酸を含む媒存在下に行われる。

適当な塩基としてアルカリ金属[たとえばナトリウム、カリウムなど]、それらの水酸化物または炭酸塩または重炭酸塩、トリアルキルアミン[たとえばトリメチルアミン、トリエチルアミンな

例法(2)

化合物(Ib)またはその塩は化合物(IV)またはそのカルボキシ基における反応性誘導体もしくはそれらの塩と化合物(V)もしくはその塩を反応させることによって製造することができる。

カルボキシ基における上記の適当な反応性誘導体として、酸ハライド、酸酐、活性アミドおよびエステルが挙げられる。適当な例として酸クロリドおよび酸ブロミドの様な酸ハライド、種々の酸[たとえばジアルキル炭酸の様な置換炭酸、硫酸、脂肪族カルボン酸、芳香族カルボン酸など]との混合酸酐、対称酸酐、種々のイミダゾールとの活性アミド、および低級アルキルエステル[たとえばメチルエステル、エチルエステルなど]、シアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、P-ニトロフェニルエステル、2,4-ジニトロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、カルボキシメチルチオエステル、およびN-ヒドロキシこはく酸イミドエステルなどの様なエステルなどが挙げられる。

反応は通常塩化メチレン、クロホルム、アルコール[たとえばメタノール、エタノールなど]、ベンゼン、トルエン、ピリジン、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミドの様な通常の溶媒または反応に影響を及ぼさない他のいかなる有機溶媒中でも行われる。化合物(V)が液体の場合は、これは溶媒としても使われる。

反応温度は特に限定されず、反応は冷却、高温、または加熱下

に、ピコリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]-ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.1]オクタン、1,5-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンなどの様な無機塩基および有機塩基が含まれる。

適当な酸として有機酸[たとえば醋酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など]および無機酸[たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、塩化水素、臭化水素など]が含まれる。トリハロ酢酸[たとえばトリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など]などの様なルイス酸を使う脱離反応は、好ましくは陽イオン促進剤[たとえばアニソール、フェノールなど]の存在の下に行われる。

この反応は通常水、アルコール[例えばメタノール、エタノールなど]、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、これらの混合物あるいは反応に影響を及ぼさない他の溶媒の様な溶媒中で行われる。液体の塩基または酸も溶媒として使用することができる。反応温度は特に限定されず、反応は通常冷却〜加熱下に行われる。

(11) 還元:

還元反応は通常の方法で行われ、化学的還元と触媒還元が含まれる。

化学的還元で用いられる適当な還元剤は金属(例えば錫、亜鉛、鉄など)または金属化合物(例えば塩化クロム、酢酸クロムなど)および有機または無機酸(例えば醋酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、P-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸など)の組み合わせが挙げられる。

触媒還元で用いられる適当な触媒としては白金触媒(例えば白金

板、白金スポンジ、白金黒、白金コロイド、酸化白金、白金粒など)、パラジウム触媒(例えばパラジウムスポンジ、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム酸、コロイドパラジウム、パラジウム/炭酸バリウム、パラジウム/炭酸バリウムなど)、ニッケル触媒(例えば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケルなど)、コバルト触媒(例えば還元コバルト、ラネーコバルトなど)、鉄触媒(例えば還元鉄、ラネー鉄など)、銅触媒(例えば還元銅、ラネー銅、ウルマン銅など)などの様な通常のものが挙げられる。還元反応は通常、水、メタノール、エタノール、プロパノール、*N,N*-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、またはこれらの混合物の様な反応に影響を及ぼさない通常の溶媒中で行われる。加えて、化学的還元で使われる上記の酸が液体の場合は、これらも溶媒として使用できる。

この還元反応温度は特に限定されず、反応は通常冷却〜加熱下に行われる。

化合物(Ic)と(I d)の適当な塩は化合物(I)で例示した様なものを使うことができる。

製法(4)

化合物(Io)またはその塩は化合物(I d)またはそのアミノ基における反応性基またはそれらの塩をアシル化反応に付すことにより製造することができる。

このアシル化反応に使用される適当なアシル化剤としては下記の式の化合物



(XIII)

(式中、 R^{10} はアシル)

またはその反応性基またはそれらの塩が挙げられる。

化合物(I d)のアミノ基における適当な反応性基または化合物(I d)とアルデヒド、ケトンなどの様なカルボニル化合物の反応により生成される Schiff 塩基のイミノ型またはその互変異性のエナミン型; 化合物(I d)と N,O -ビス(トリメチルシリル)酢酸アミド、 N -トリメチルシリル酢酸アミドなどの様なシリル化合物の反応により生成されるシリル基; 化合物(I d)と三塩化燐またはホスゲンの反応により生成されるリン基などが挙げられる。

化合物(I d)と(I o)の適当な塩は化合物(I)で例示したのと同じものを使うことができる。

化合物(XIII)の適当な反応性基またはそれらの塩は、酸無水物、活性アミド、活性エステル、イソシアネートなどが挙げられる。適当な例として酸クロリド、酸アジド; 置換酸(たとえばジアルキル炭酸、フェニル炭酸、ジフェニル炭酸、ジベンジル炭酸、ハロ炭酸など)、ジアルキル炭酸、炭酸、チオ炭酸、アルカンスルホン酸(たとえばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸など)、炭酸、アルキルカルボン酸、脂肪族カルボン酸(たとえばバリン酸、百草酸、イソ百草酸、2-エチル炭酸またはトリクロロ酢酸など)または芳香族カルボン酸(たとえば安息香酸など)の様な酸との混合酸無水物; 対称酸無水物; イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールまたはテトラゾールとの活性化アミド; または活性化エステル(例えばシアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチル

[(CH₃)₂N=CH-] エステル、ビニルエステル、プロパルゲルエステル、*p*-ニトロフェニルエステル、2, 4-ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、*p*-ニトロフェニルチオエステル、*p*-クロロフェニルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステル、ピペリジルエステル、5-キノリルチオエステルなど)、または N -ヒドロキシ化合物(たとえば N,N -ジメチルヒドロキシルアミン、1-ヒドロキシ-2-(1*H*)-ピリドン、 N -ヒドロキシコハク酸イミド、 N -ヒドロキシベンゾトリアゾール、 N -ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシ-5-クロロ-1*H*-ベンゾトリアゾールなど)とのエステル; 置換または非置換アリアルイソシアネート; 置換または非置換アリアルイソチオシアネートなどが挙げられる。これらの反応性基または使用される化合物(XIII)の種類に従って任意に選ぶことができる。

反応は通常、水、アセトン、ジオキサソ、アセトニトリル、クロホルム、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、 N,N -ジメチルホルムアミド、ピリジンの様な通常の溶媒または反応に影響を及ぼさない他のいかなる有機溶媒中でも行われる。これらの通常の溶媒は水と混合して使用してもよい。

化合物(XIII)が反応において遊離酸の形またはその塩の形で使用される時には、反応は好ましくは汎用の触媒剤の存在の下で行われる。この様な触媒剤として N,N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド; N -シクロヘキシル- N' -ホルリノエチルカルボジイミド; N -シ

クロヘキシル- N' -(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド; N,N' -ジエチルカルボジイミド、 N,N' -ジイソプロピルカルボジイミド; N -エチル- N' -(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド; N,N' -カルボニルビス-(2-メチルイミダゾール); ペンタメチレンケテン- N -シクロヘキシルイミン、ジフェニルケテン- N -シクロヘキシルイミン; エトキシアセチレン; 1-アルコキシ-1-クロロエチレン; 炭酸トリアルキル; ポリ炭酸エチル; ポリ炭酸イソプロピル; オキシ塩化燐(ホスホリルクロリド); ホスホラトリクロリド; 塩化チオニル; 塩化オキサリル; トリフェニルホスフィン; 2-エチル-1-ヒドロキシベンズイソオキサゾリウム塩; 2-エチル-5-(*m*-スルフェニル)イソオキサゾリウム水酸化物分子内塩; 1-(*p*-クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1*H*-ベンゾトリアゾール; N,N -ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、オキシ塩化燐などの反応により製造されるいわゆるビルスマイア試薬; などが挙げられる。

反応はまたアルカリ金属炭酸塩、トリ(低級)アルキルアミン、ピリジン、 N -(低級)アルキルモルホリン、 N,N - β -(低級)アルキルベンジルアミンなどの様な無機または有機の塩基の存在下に行ってもよい。反応温度は特に限定されず、反応は通常冷却〜加熱下に行われる。

製法(5)

化合物(I f)またはその塩は、化合物(XVIII)またはその塩と化合物(VI)を反応させることによって製造することができる。

この反応は水、アルコール(例えばメタノール、エタノール、イソ

プロピルアルコールなど)、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、塩化メチレン、ジメチル酢酸アミド、*N,N*-ジメチルホルムアミドの様な通常の溶媒または反応に影響を与えない他のいかなる有機溶媒中でも行われる。これらの溶媒の中で親水性溶媒は水と混合して使用してもよい。

反応温度は特に限定されず、反応は通常冷却～加熱下に行われる。

化合物 (XVII) および (I f) の適当な塩は化合物 (I) で例示したものが使われる。

製法 (6)

化合物 (I h) またはその塩は、化合物 (I g) またはその塩を還元することによって製造することができる。

還元は通常の方法で行われ、化学的還元と接触還元が含まれる。

化学的還元で使用される適当な還元剤として水素化物(たとえば灰化水素、酸化水素、水素化リチウムアルミニウム、水素化マグネシウムナトリウムなど)または金属(例えば銅、亜鉛、鉄など)または金属を含む化合物(例えば塩化クロム、酢酸クロムなど)および有機または無機酸(例えば塩酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、*p*-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸など)の組み合わせが挙げられる。

接触還元を使用される適当な触媒としては白金触媒(たとえば白金板、白金スポンジ、白金黒、白金コロイド、酸化白金、白金線など)、パラジウム触媒(たとえばパラジウムスポンジ、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム炭素、コロイドパラジウム、パラ

ジウム/炭酸バリウム、パラジウム/炭酸バリウムなど)、ニッケル触媒(たとえば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケルなど)、コバルト触媒(例えば還元コバルト、ラネーコバルトなど)、鉄触媒(例えば還元鉄、ラネー鉄など)、銅触媒(例えば還元銅、ラネー銅、ウルマン銅など)などの様な通常のものが挙げられる。還元反応は通常、水、アルコール(例えばメタノール、エタノールなど)、*N,N*-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、これらの混合物または反応に影響を及ぼさない他の溶媒中で行われる。

加えて、化学的還元で使われる上記の酸が液体の場合は、これらも溶媒として使用できる。

この還元反応温度は特に限定されず、反応は通常冷却～加熱下に行われる。

化合物 (I g) と (I h) の適当な塩は化合物 (I) で例示した様なものを使うことができる。

製法 (7)

化合物 (I j) またはその塩は、化合物 (I i) またはその塩を製法 (6) で説明した方法に従って還元することによって製造することができる。

化合物 (I i) と (I j) の適当な塩は化合物 (I) で例示した様なものを使うことができる。

製法 (8)

化合物 (I k) またはその塩は、化合物 (XII) またはその塩と化

合物 (VII) を反応させることによって製造することができる。

この反応は水、アルコール(例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなど)、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、塩化メチレン、ジメチル酢酸アミド、キシレン、2-メトキシエタノール、*N,N*-ジメチルホルムアミドの様な汎用の溶媒または反応に影響を与えない他のいかなる有機溶媒中でも行われる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常冷却～加熱下に行われる。

化合物 (I k) および (XII) の適当な塩は化合物 (I) で例示したものが使われる。

製法 (9)

化合物 (I l) またはその塩は、化合物 (VII) またはその塩と化合物 (IX) またはその塩を反応させることによって製造することができる。

この反応は通常、製法 (8) で例示した様な一般の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常冷却～加熱下に行われる。

この反応は通常アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属重炭酸塩、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属酢酸塩、トリ(低級)アルキルアミン、アルカリ金属メトキシド、ピリジン環(例えばピリジン、ルチジン、ピコリン、ジメチルアミノピリジンなど)、*N*-(低級)アルキルモルホリン、*N,N*-ジ(低級)アルキルベンジリアミ

ン、*N,N*-ジ(低級)アルキルアニリンなどの様な無機または有機塩基の存在下に行われる。塩基及び/または出発化合物が液体のときは、これらは溶媒として使うこともできる。

化合物 (VII) の適当な塩は化合物 (I) で例示した様な酸付加塩を使うことができる。

化合物 (IX) および (I l) の適当な塩は化合物 (I) で例示したものをを使うことができる。

製法 (10)

化合物 (I n) またはその塩は、化合物 (I o) またはその塩を還元することによって製造することができる。

還元は通常の方法で行われ、化学的還元と接触還元が含まれる。

化学的還元で使用される適当な還元剤として水素化物(たとえば灰化水素、酸化水素、水素化リチウムアルミニウム、水素化マグネシウムナトリウムなど)または金属(例えば銅、亜鉛、鉄など)または金属を含む化合物(たとえば塩化クロム、酢酸クロムなど)および有機または無機酸(たとえば塩酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、*p*-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸など)の組み合わせが挙げられる。

接触還元を使用される適当な触媒としては白金触媒(たとえば白金板、白金スポンジ、白金黒、白金コロイド、酸化白金、白金線など)、パラジウム触媒(たとえばパラジウムスポンジ、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム炭素、コロイドパラジウム、パラジウム/炭酸バリウム、パラジウム/炭酸バリウムなど)、ニッケル触媒(たとえば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケルな

ど)、コバルト触媒(たとえば還元コバルト、ラネーコバルトなど)、鉄触媒(たとえば還元鉄、ラネー鉄など)、銅触媒(たとえば還元銅、ラネー銅、ウルマン銅など)などの様な通常のものが挙げられる。還元反応は通常、メタノール、エタノール、プロパノール、*N,N*-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、またはこれらの混合物の様な反応に影響を及ぼさない通常の溶媒中で行われる。加えて、化学的還元で使われる上記の酸が液体の場合は、これらも溶媒として使用できる。

この還元反応温度は特に限定されず、反応は通常冷却～加熱下に行われる。

化合物(1a)の適当な塩は化合物(1)で例示した様なものを使うことができる。

製法(1.1)

化合物(1o)またはその塩は、化合物(1a)またはその塩を酸化反応に付すことによって製造することができる。

酸化反応は通常の方法で行われ、ヒドロキシメチル基をホルミル基に酸化できる適当な酸化剤としては過沃酸塩(たとえば過沃酸ナトリウムなど)、過酸(たとえば過安息香酸、メタクロロ過安息香酸など)、二酸化マグネシウムなどが挙げられる。

この反応は通常、製法(8)で例示した様な一般の溶媒または反応に影響を及ぼさない他のいかなる有機溶媒中でも行われる。これらの溶媒の中で親水性溶媒は水と混合して使ってもよい。

この反応温度は特に限定されず、反応は通常冷却～加熱下に行われる。

化合物(1r)またはその塩は、化合物(1q)またはその塩と化合物(1i)またはその塩を反応させることによって製造することができる。

この反応は通常、製法(8)で例示した様な一般の溶媒中または反応に影響を及ぼさない他のいかなる有機溶媒中でも行われる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常冷却～加熱下に行われる。化合物(1i)が液体の場合は、これは溶媒として使うこともできる。

化合物(1r)と(1i)の適当な塩は化合物(1)で例示したものをを使うことができる。

製法(1.4)

化合物(1a)またはその塩は、化合物(1q)またはその塩と化合物(1i)またはその塩を反応させることによって製造することができる。

この反応は通常、製法(8)で例示した様な一般の溶媒中または反応に影響を及ぼさない他のいかなる有機溶媒中でも行われる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常冷却～加熱下に行われる。化合物(1i)が液体の場合は、これは溶媒として使うことができる。

化合物(1q)、(1a)、(1i)の適当な塩は化合物(1)で例示した様な酸付加塩を使うことができる。

製法(1.5)

化合物(1o)と(1o)の適当な塩は化合物(1)で例示した様な酸付加塩を使うことができる。

製法(1.2)

化合物(1p)またはその塩は、化合物(1o)またはその塩と化合物(1i)またはその塩を反応させることによって製造することができる。

この反応は通常、製法(8)で例示した様な一般の溶媒中または反応に影響を及ぼさない他のいかなる有機溶媒中でも行われる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常冷却～加熱下に行われる。

この反応は通常アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属重炭酸塩、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属酢酸塩、トリ(低級)アルキルアミン、ピペリジン、ピペラジン、ピリジン類(たとえばピリジン、ルチリン、ピコリン、ジメチルアミノピリジンなど)、*N*-(低級)アルキルモルホリン、*N,N*-ジ(低級)アルキルベンジルアミン、*N,N*-ジ(低級)アルキルアニリンなどの様な塩または有機塩基の存在の下に行われる。塩基及び/または出発化合物が液体のときは、これらは溶媒としても使うことができる。

化合物(1i)の適当な塩は化合物(1)で例示した様な塩基塩を使うことができる。

化合物(1p)の適当な塩は化合物(1)で例示したものをを使うことができる。

製法(1.3)

化合物(1i)またはその塩は、化合物(1i)またはその塩と化合物(1i)またはその塩を反応させることによって製造することができる。

この反応は通常、製法(8)で例示した様な一般の溶媒中または反応に影響を及ぼさない他のいかなる有機溶媒中でも行われる。

反応温度は重要ではなく、反応は通常冷却～加熱下に行われる。

化合物(1i)、(1i)、(1i)の適当な塩は化合物(1)で例示した様なものを使うことができる。

製法(1.6)

化合物(1a)またはその塩は、化合物(1i)またはその塩と化合物(1vi)および化合物(1vii)またはその塩を反応させることによって製造することができる。

この反応は通常、アルコール類(たとえばメタノール、エタノール、エチレングリコールなど)、クロロホルム、エーテル、テトラヒドロフラン、ベンゼンの様な一般の溶媒中または反応に影響を及ぼさない他のいかなる有機溶媒中でも行われる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常冷却～加熱下に行われる。

反応は通常酸の存在の下に行われる。

適当な酸としては有機酸(例えば醋酸、酢酸、プロピオン酸など)および無機酸(例えば硫酸、臭化水素酸、硝酸など)が挙げられる。酸が液体のときはこれは溶媒として使うこともできる。

化合物(1i)、(1vii)、(1a)の適当な塩は化合物(1)で例示した様な酸付加塩を使うことができる。

算法 (1.7)

化合物 (Iv) と (Iv') の適当な塩は化合物 (I) で例示したものを採うことができる。

圖法 (a)

この反応は通常の溶媒の存在または不存在下に行うことができる。

化合物(XX)の適当な塩は化合物(I)で例示した酸付加塩を使うことができる。

化合物(III)と(IV)の適当な塩は化合物(I)で例示したものを
使うことができる。

本発明の新規な複素環化合物(Ⅰ)と医薬として許容されるその塩は強い抗血栓性活性を有して、シクロオキシゲナーゼ、トロンビン、ホスホジエステラーゼなどに対し活性を阻害し、さらに／または血小板の凝集を阻害する；さらに血管拡張作用；抗炎症作用；特

17-(2)、21-(1)、24-(1)で製造された化合物を要する。

生体外血小板凝集

1. 試驗法

体重約 300 g の雄のハートレイ系モルモットを14時間絶食後使用した。試験化合物または試験化合物の賦形剤の経口投与の6時間後、0.1 容量の3.8%クエン酸ナトリウムを含む試験管中に血液を採取し多血小板血漿 (PRP) を作成した。

250 μ l の PRP に、5 μ l のアラキドン酸を凝集誘発剤として加えた（最終的に 50 μ M）。凝集度を凝集計（NKK ヘマ・トレーサー-1）を使用して測定した。下記の結果は試験化合物の投与量と血小板凝集反応に対するその障害作用のパーセンテージ (%) との間の関係を示す。

2. 試驗結果

試驗化合物	投与量 (mg/kg)	阻害度 (%)
實施例 2-(1)	1.0	100
實施例 21-(1)	1.0	68.3

抽出ラット大動脈に対する弛緩効果

1. 試驗法

ラット胸筋大動脈の螺旋形細片を0.5 gの負荷の下で37°Cで95%
炭 - 5% 二酸化炭素 により通気したタイロード液を含むマグナス
槽に吊した。塩化カリウム水溶液の添加により収縮を観察させた

従って、新規な複素塩化合物(Ⅰ)と図案として許容されるその塩は脳血管性、血液循環性血管性、運動脈管性、移行性血管性、静脈系弱性血管性、腔隙性血管性、散在性血管性、肺動脈性、血小板性血管性、外傷後動脈管性、うつ血管性、圧迫性血管性、慢性動脈閉塞の様々な末梢血管障害、一過性虚血発作、心筋梗塞、脳梗塞、器皮的運動麻痺形成または器皮的運動系内血管性溶解後の再閉塞、動脈硬化症、脳血管梗塞、慢性性血管内凝固因、肺高血圧の様々な高血圧、乾眼、関節炎、胃炎、炎症性腸疾患、肢血症性ショック、記憶障害、老人性痴呆、内臓系ショックなどの予防および治療に使うことができる。

さらに、これらの化合物は透析の様な体外循環中の血毒症の阻止にも有用である。

さらに、これらの化合物はまた解熱性、鎮痛性、抗ウイルス性、抗真菌性、抗アレルギー性、5-リボキシゲナーゼ阻害性などを持つことが期待されている。

この複素環化合物(1)と医薬として許容されるその塩は患者に悪影響を及ぼす副作用をほとんど持たない。

本発明の複素塩化合物(1)と医薬として許容されるその塩の有用性を示すため、複素塩化合物(1)の代表的化合物の医薬試験データを以下に説明する。

以下の試験における「実施例 1-(1)」、「実施例 2-(1)」、「実施例 7-(3)」、「実施例 17-(2)」、「実施例 21-(1)」、「実施例 24-(1)」なる記述はそれぞれ実施例 1-(1)、2-(1)、7-(3)、

(最終濃度は30 μMであった)。活力がプラトーに達した後、麻痺剤(ジメチルスルホキシドに溶解して)を累積的に加え、最後に10⁻⁴Mのパバリンを加えて最大強値を得た。試験化合物の作用はED50値(抽出ラット大動脈を50%だけ強硬させるに要する投与量)で表わした。

2. 实验结果

試験化合物	ED50 (M)
実施例 1-(1)	4.3×10^{-6}
実施例 2-(1)	4.5×10^{-6}
実施例 24-(1)	4.6×10^{-6}

家兎血小板におけるマロンジアルデヒド (MDA) 生成への影響

1. 試驗法

洗浄した聚フッ化ポリプロピレン(990 μ l)を異相溶液(ジメチルスルホキシド中に溶解した)(10 μ l)と共に37°Cで5分間予めインキュベートした。次に、2.5 mMのアラキドン酸溶液(10 μ l)を反応混合物に加えた。3分後に、チオバルビツール酸塩試薬(1000 μ l)を加え、そして反応混合物を沸騰水中で10分間加熱した。1500 gで10分間遠心分離後、上層液の吸光度を532nmで測定した。この試験は試験化合物のシクロオキシゲナーゼの作用に対する阻害作用を見るために行われた。

2. 試験結果

試験化合物	濃度 (M)	阻害度 (%)
実施例 7-(3)	1.0×10^{-7}	73.5
実施例 17-(2)	1.0×10^{-7}	80.1

治療の投与のためには、本発明の目的化合物 (1) および医薬として許容されるその塩は有機または無機の固体または液体の種口、非種口または外用に適した医薬剤の様な通常の医薬として許容される塩と混合した通常の医薬製剤の形で使用される。医薬製剤は顆粒、カプセル、錠剤、嚥下錠や坐薬の様な固形で、または注射、内服、点眼液などのための溶液、懸濁液または乳剤の様な液状で調合される。要すれば、上記製剤に安定剤、緩衝剤または乳化剤、緩衝剤や他の通常使われる付加物の様な補助物質を含んでもよい。

この有効成分は、通常 1 回当たりの投与量で 0.001mg/kg から 500mg/kg、好ましくは 0.01mg/kg から 10mg/kg で、1 日当たり 1~4 回投与される。しかし上記の投与量は患者の年齢、体重および症状または投与方法に従って適宜増減されることがある。

下記の製造例および実施例は、単にこの発明をより詳細に示すことを目的として与えられるものである。

4.04 (3H, s), 6.85 (4H, d, J=9Hz), 7.47 (2H, d, J=9Hz), 7.48 (2H, d, J=9Hz), 9.18 (1H, s)
 MASS (m/z): 350 (M⁺)

実施例 1

(1) 2-アセチルアミノ-1-チオキソエチルアミン (0.50 g) とエタノールの混合物に、ヒドラジン 1 水和物 (0.18 ml) を -70°C で加え、この混合物を 30 分間同温度で攪拌した。2-アセチルアミノ-1-ヒドラゾノエチルアミンを含む反応混合物に P-アニシル (1.02 g) を -20°C で加え、これに塩酸のエタノール溶液 (3 滴) を加えた。反応混合物を 20 分間攪拌還流もした。室温に冷却した後、混合物を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を重炭酸ナトリウム飽和水溶液、水および塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、活性炭で処理した。濾過後溶媒を減圧蒸留し、残留物をシリカゲル (50 g) カラムクロマトグラフにかけ、クロロホルムとメタノールの濃液で溶出した。目的化合物を含む画分を合併して減圧蒸発し残留物をジイソプロピルエーテルで処理し、3-(アセチルアミノメチル)-5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-1,2,4-トリアジン (0.10 g) を得た。

mp: 44-55°C
 IR (NuJol): 1650, 1600, 1490 cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ): 2.13 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.90 (2H, d, J=5Hz), 6.8-7.1 (5H, m), 7.55 (2H, d, J=9Hz), 7.58 (2H, d, J=9Hz)
 MASS (m/z): 364 (M⁺)

以下の化合物は実施例 1-(1)と同様な方法で得られた。

製造例 1

アニシル (25 g) と水酸化ナトリウム (21.42 g) のメタノール (1.5 l) 溶液に、2,3-ジメチルアミノプロパン酸塩水溶液 (36.52 g) を加えた。この混合物を 1 時間加熱還流した後冷却した混合物を濾過した。濾液を減圧下に 100 ml まで濃縮し、不溶物を濾過して採取した。この不溶物に、水 (100 ml) および酢酸エチル (50 ml) を加えた混合物を 3M 水酸化ナトリウム水溶液で pH 10.5 に調節し、生成した混合物に 4N 塩酸を加えて pH 4.0 とした。沈殿を採取し水で洗浄して、2,3-ビス(4-メトキシフェニル)ピラジン-5-カルボン酸を得た。

mp: 233°C (dec.)
 IR (NuJol): 1690, 1600, 1510 cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ): 2.40 (6H, s), 6.97, 7.46 (8H, ABq, J=9Hz), 9.13 (1H, s)
 MASS (m/z): 336 (M⁺)

製造例 2

2,3-ビス(4-メトキシフェニル)ピラジン-5-カルボン酸 (0.5 g), 3-メチル-1-β-トリルトリアジン (0.44 g) のテトラヒドロフラン (15 ml) 中の混合物を 40°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水の混合物中に注ぎ、6N-塩酸で pH 約 2 調節した。分離した有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、溶媒を減圧蒸留し、得られた沈澱をジイソプロピルエーテルで洗浄して 5-メトキシカルボニル-2,3-ビス(4-メトキシフェニル)ピラジン (0.36 g) を得た。

IR (NuJol): 1720, 1600, 1505 cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ): 3.82 (3H, s), 3.83 (3H, s),

(2) 3-エトキシカルボニル-5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-1,2,4-トリアジン

mp: 120-122°C
 IR (NuJol): 1740, 1650, 1595, 1570 cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ): 1.50 (3H, t, J=7Hz), 3.84 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.6 (2H, q, J=7Hz), 6.88 (2H, d, J=9Hz), 6.96 (2H, d, J=9Hz), 7.62 (2H, d, J=9Hz), 7.69 (2H, d, J=9Hz)
 MASS (m/z): 385 (M⁺)

(3) 3-(2-第 3 級ブチルオキシカルボニルアミノエチル)-5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-1,2,4-トリアジン

mp: 102-105°C
 IR (NuJol): 3320, 1680, 1610, 1490, 1250 cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ): 1.33 (9H, s), 3.18 (2H, t, J=6Hz), 3.48 (2H, q, J=6Hz), 3.78 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.95 (2H, d, J=9Hz), 6.99 (2H, d, J=9Hz), 7.43 (2H, d, J=9Hz), 7.52 (2H, d, J=9Hz)
 MASS (m/z): 436 (M⁺)

(4) 3-(1-第 3 級ブチルオキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)-5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-1,2,4-トリアジン

mp: 140°C
 IR (NuJol): 3250, 1700, 1600, 1490, 1300, 1250 cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ): 1.31 (9H, s), 1.68 (6H, s), 3.79 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.97 (2H, d, J=9Hz), 7.01 (2H, d, J=9Hz), 7.46 (2H, d, J=9Hz), 7.51 (2H, d, J=9Hz)
 MASS (m/z): 450 (M⁺)

(5) 3-(N,N-ジメチルアミノメチル)-5,6-ビス(4-メトキシ

フェニル)-1, 2, 4- トリアジン

IR (Neat): 2820, 1600, 1480, 1250 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.33 (6H, s), 3.79 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.87 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8Hz), 6.99 (2H, d, J=8Hz), 7.45 (2H, d, J=8Hz), 7.52 (2H, d, J=8Hz)
 MASS (m/z): 330 (M^+)

(5) 5, 6-ビス(4-メトキシフェニル)-3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)-カルボニル]-1, 2, 4-トリアジン塩酸塩

mp: 252-254°C
 IR (Nujol): 3400, 2400, 1645, 1600, 1575 cm^{-1}

実施例 2

(1) 3-エトキシカルボニル-5, 6-ビス(4-メトキシフェニル)-1, 2, 4-トリアジン (1.00 g) と N-メチルピペラジン (1.82 ml) の混合物を 80-90°C で 4時間40分加熱した。室温に冷却した後、混合物を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を水および塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、活性炭で処理した。濾過後、溶媒を減圧留去し、残留物をジエチルエーテルに溶解し、これに塩酸のエタノール溶液を加えた。生成した沈澱を濾取し、エタノールとジエチルエーテルで洗浄し乾燥して、5, 6-ビス(4-メトキシフェニル)-3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-1, 2, 4-トリアジン塩酸塩 (0.78 g) を得た。

mp: 252-254°C
 IR (Nujol): 3400, 2400, 1645, 1600, 1575 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.81 (3H, s), 2.80-4.80 (8H, m), 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.98 (2H, d, J=9Hz), 7.01 (2H, d, J=9Hz)

(5) 3-[(2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル)カルボニル]-5, 6-ビス(4-メトキシフェニル)-1, 2, 4-トリアジン

mp: 137-140°C
 IR (Nujol): 1690, 1600, 1250 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.21 (6H, s), 2.48 (2H, t, J=6Hz), 3.46 (2H, q, J=6Hz), 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.98 (2H, d, J=8Hz), 7.02 (2H, d, J=8Hz), 7.53 (2H, d, J=8Hz), 7.61 (2H, d, J=8Hz), 9.06 (1H, t, J=6Hz)
 MASS (m/z): 407 (M^+)

(6) 3-[(4-ベンジルピペラジン-1-イル)カルボニル]-5, 6-ビス(4-メトキシフェニル)-1, 2, 4-トリアジン

mp: 126-129°C
 IR (Nujol): 1620, 1600, 1480 cm^{-1}
 NMR (CDCl $_3$, δ): 2.4-2.7 (4H, m), 3.57 (2H, s), 3.7-4.0 (4H, m), 3.83 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.84 (2H, d, J=8.9Hz), 6.92 (2H, d, J=8.9Hz), 7.2-7.45 (5H, m), 7.56 (2H, d, J=8.9Hz), 7.56 (2H, d, J=8.9Hz)

(7) 3-[(1-ベンジルピペラジン-4-イル)カルボニル]-5, 6-ビス(4-メトキシフェニル)-1, 2, 4-トリアジン

mp: 132-136°C
 IR (Nujol): 3380, 1690, 1600, 1520, 1490 cm^{-1}
 NMR (CDCl $_3$, δ): 1.55-2.4 (6H, m), 2.75-3.0 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.03-4.18 (1H, m), 6.86 (2H, d, J=8.9Hz), 6.93 (2H, d, J=8.9Hz), 7.18-7.5 (5H, m), 7.59 (2H, d, J=8.9Hz), 7.69 (2H, d, J=8.9Hz), 8.01 (1H, d, J=8.2Hz)
 MASS (m/z): 509 (M^+)

7.03 (2H, d, J=9Hz), 7.53 (4H, d, J=9Hz)

MASS (m/z): 418 (M^+ of free compound-1)

以下の化合物は実施例 2-(1)と同様な方法で得られた。

(2) 3-[(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)カルボニル]-5, 6-ビス(4-メトキシフェニル)-1, 2, 4-トリアジン塩酸塩

mp: 141-147°C
 IR (Nujol): 1650, 1610 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.8-4.8 (12H, m), 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.98 (2H, d, J=9Hz), 7.03 (2H, d, J=9Hz), 7.53 (4H, d, J=9Hz)
 MASS (m/z): 449 (M^+ of free compound)

(3) 3-(モルホリノカルボニル)-5, 6-ビス(4-メトキシフェニル)-1, 2, 4-トリアジン

mp: 65-70°C
 IR (Nujol): 1650, 1600, 1580 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.4-3.8 (8H, m), 3.79 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.98 (2H, d, J=9Hz), 7.03 (2H, d, J=9Hz), 7.53 (4H, d, J=9Hz)
 MASS (m/z): 406 (M^+)

(4) 3-(N, N-ジメチルアミノカルボニル)-5, 6-ビス(4-メトキシフェニル)-1, 2, 4-トリアジン

mp: 50-60°C
 IR (Nujol): 1650, 1600 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.88 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.96 (2H, d, J=9Hz), 7.01 (2H, d, J=9Hz), 7.53 (4H, d, J=9Hz)
 MASS (m/z): 364 (M^+)

実施例 3

3-(アセチルアミノメチル)-5, 6-ビス(4-メトキシフェニル)-1, 2, 4-トリアジン (0.78 g) と濃塩酸 (5 ml) の混合物を 2時間攪拌還流させた。室温に冷却後、混合物を水に注いだ。次にこれに重炭酸ナトリウム水溶液を加え pH を 10 に調節し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、活性炭で処理した。濾過後溶媒を減圧留去し、残留物をエタノールに溶解し、これに塩酸のエタノール溶液を加えた。この混合物にジエチルエーテルを加えて処理し 3-(アミノメチル)-5, 6-ビス(4-メトキシフェニル)-1, 2, 4-トリアジン塩酸塩 (0.18 g) の粉末を得た。

mp: 163-173°C (decomp.)
 IR (Nujol): 1600, 1580, 1520 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.52 (2H, br s), 6.98 (2H, d, J=9Hz), 7.03 (2H, d, J=9Hz), 7.49 (2H, d, J=9Hz), 7.63 (2H, d, J=9Hz), 9.00 (1H, br s)
 MASS (m/z): 322 (M^+ of free compound)

実施例 4

3-(アミノメチル)-5, 6-ビス(4-メトキシフェニル)-1, 2, 4-トリアジン塩酸塩 (1.00 g)、クロロホルムおよび重炭酸ナトリウム水溶液の混合物を室温で 30 分間攪拌し、分離した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、活性炭で処理した。濾過後、溶媒を減圧留去し、残留物を N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、この混合物に 6-カルボキシ-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン (0.40 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ

特表平6-501926 (24)

ロビル) カルボジイミド塩酸塩 (0.53 g) およびトリエチルアミン (0.39 ml) を加えた。この混合物を100°C で 15 時間攪拌した。室温に冷却後、混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を水、稀塩酸、重炭酸ナトリウム飽和水溶液、水および塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、活性炭で処理した。濾過後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲル (25 g) カラムクロマトグラフにかけ、クロロホルムとメタノールの溶液で抽出した。目的化合物を含む部分を合併し真空蒸発し残留物をエタノールとジエチルエーテルで処理し、5, 6-ビス (4-メトキシフェニル) -3- [(3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン-6-イル) カルボニルアミノメチル] -1, 2, 4-トリアジン (0.07 g) を得た。

mp : 183-187°C
IR (Nujol) : 3400, 1700, 1670, 1660, 1640, 1610, 1580 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.47 (2H, t, J=8.2Hz), 2.78 (2H, t, J=8.2Hz), 3.78 (2H, s), 3.80 (2H, s), 4.78 (2H, d, J=5.8Hz), 6.95 (2H, d, J=8.3Hz), 7.00 (2H, d, J=8.3Hz), 7.45 (2H, d, J=8.3Hz), 7.49 (2H, d, J=8.3Hz), 8.75 (1H, t, J=5.8Hz)
MASS (m/z) : 446 (M⁺)

実施例 5

(1) 5, 6-ビス (4-メトキシフェニル) -3- [(2- (第3級ブチルオキシカルボニルアミノ) エチル) -1, 2, 4-トリアジン (1.00 g) と塩化メチレン (10 ml) の混合物を 2°C で攪拌した。この反応混合物に 4N-塩酸/1, 4-ジオキサン (10 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残留物にジイソプロピルエーテル (50 ml) を加え、2°C で 3 時間攪拌した。生成した沈澱を濾取し、

この混合物を同条件で 1 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液、水および塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後溶媒を留去した。生成した沈澱を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して 5, 6-ビス (4-メトキシフェニル) -3- [(1- [(3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン-6-イル) カルボニルアミノ] -1-メチルエチル) -1, 2, 4-トリアジン (1.33 g) を得た。

mp : 221-222°C
IR (Nujol) : 3350, 3250, 1700, 1660, 1600, 1500, 1250 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.83 (6H, s), 2.42 (2H, t, J=8Hz), 2.72 (2H, t, J=8Hz), 3.79 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.97 (2H, d, J=9Hz), 7.02 (2H, d, J=9Hz), 7.48 (2H, d, J=9Hz), 7.53 (2H, d, J=9Hz), 8.72 (1H, s), 11.20 (1H, s)
MASS (m/z) : 474 (M⁺)

以下の化合物は実施例 5-(1) と同様な方法で得られた。

(2) 5, 6-ビス (4-メトキシフェニル) -3- [(2- [(3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン-6-イル) カルボニルアミノ] -1-メチルエチル) -1, 2, 4-トリアジン

mp : 85°C (decomp.)
IR (Nujol) : 3500-3200, 1660, 1600, 1250 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.36 (2H, t, J=8Hz), 2.70 (2H, t, J=8Hz), 3.10-3.36 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.91 (2H, d, J=9Hz), 7.00 (2H, d, J=9Hz), 7.45 (2H, d, J=9Hz), 7.50 (2H, d, J=9Hz), 8.33 (1H, t, J=6Hz), 11.10 (1H, s)
MASS (m/z) : 460 (M⁺)

ジイソプロピルエーテルで洗浄して 3- (1-アミノ-1-メチルエチル) -5, 6-ビス (4-メトキシフェニル) -1, 2, 4-トリアジン塩酸塩 (0.73 g) を得た。

mp : 98°C (decomp.)
IR (Nujol) : 3500-3300, 1600, 1510, 1310, 1260 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.17-3.78 (4H, m), 3.79 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.97 (3H, d, J=9Hz), 7.01 (3H, d, J=9Hz), 7.46 (3H, d, J=9Hz), 7.53 (3H, d, J=9Hz), 8.01 (2H, br s)
MASS : m/z 336 (M⁺ of free compound)

以下の化合物は実施例 5-(1) と同様な方法で得られた。

(2) 3- (1-アミノ-1-メチルエチル) -5, 6-ビス (4-メトキシフェニル) -1, 2, 4-トリアジン塩酸塩

mp : 245-247°C
IR (Nujol) : 3600-3300, 1600, 1490, 1300 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.79 (6H, s), 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.99 (2H, d, J=9Hz), 7.03 (2H, d, J=9Hz), 7.50 (2H, d, J=9Hz), 7.65 (2H, d, J=9Hz), 8.93 (2H, br s)
MASS (m/z) : 350 (M⁺)

実施例 6

(1) N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) に 3- (1-アミノ-1-メチルエチル) -5, 6-ビス (4-メトキシフェニル) -1, 2, 4-トリアジン塩酸塩 (1.30 g) 、 3-オキソ-8-カルボキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン (0.48 g) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.52 g) を加えた溶液に、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド (0.52 ml) を室温で攪拌下に加え、

実施例 7

(1) 3- (アミノメチル) -5, 6-ビス (4-メトキシフェニル) -1, 2, 4-トリアジン塩酸塩 (0.80 g) 、 クロロホルムおよび重炭酸ナトリウム水溶液の混合物を室温で 30 分攪拌し、分離した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、活性炭で処理した。濾過後溶媒を減圧留去した。残留物にテトラヒドロフラン (20 ml) とメタノール (7 ml) の溶液を加え、さらにこの混合物にイソプロピルイソシアネート (0.24 ml) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間 50 分攪拌した。混合物を減圧乾固し、残留物をジイソプロピルエーテルとジエチルエーテルで処理して 3- (N'-イソプロピルウレイドメチル) -5, 6-ビス (4-メトキシフェニル) -1, 2, 4-トリアジン (0.75 g) を得た。

mp : 80-83°C
IR (Nujol) : 3300, 1630, 1600, 1560, 1490 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.06 (6H, d, J=6.5Hz), 3.70 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.64 (2H, d, J=5.8Hz), 6.14 (3H, d, J=7.7Hz), 6.45 (1H, t, J=5.8Hz), 6.95 (2H, d, J=8.8Hz), 7.00 (2H, d, J=8.8Hz), 7.45 (2H, d, J=8.8Hz), 7.52 (2H, d, J=8.8Hz)
MASS (m/z) : 407 (M⁺)

以下の化合物は実施例 7-(1) と同様な方法で得られた。

(2) 3- (N'-エチルウレイドメチル) -5, 6-ビス (4-メトキシフェニル) -1, 2, 4-トリアジン

mp : 69-74°C
IR (Nujol) : 3300, 1640, 1600, 1560 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.03 (3H, t, J=7Hz), 3.03 (2H, q, J=7Hz), 3.78 (3H, s), 3.80 (3H, s),

特表平6-501926 (25)

4.64 (2H, d, J=5.9Hz), 6.23 (1H, t, J=5.5Hz),
6.56 (1H, t, J=5.5Hz), 6.95 (2H, d, J=9Hz),
7.00 (2H, d, J=9Hz), 7.45 (2H, d, J=9Hz),
7.52 (2H, d, J=9Hz)

MASS (m/z): 393 (M⁺)

- (3) 3- [2- (N'-イソプロピルウレイド) エチル] -5, 6-ビス (4-メトキシフェニル) -1, 2, 4-トリアジン

mp: 157-160°C

IR (Nujol): 3400-3200, 1640, 1620, 1570, 1510 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ): 0.98 (6H, d, J=6.5Hz), 3.20 (2H, t, J=7Hz), 3.51-3.72 (3H, m), 3.79 (3H, s), 3.80 (2H, s), 5.73 (1H, d, J=7.5Hz), 5.85 (1H, t, J=6Hz), 6.96 (2H, d, J=9Hz), 6.99 (2H, d, J=9Hz), 7.45 (2H, d, J=9Hz), 7.52 (2H, d, J=9Hz)

MASS (m/z): 421 (M⁺)

実施例 8

(1) クロロホルムとメタノール (8:1) の混合液 (10 ml) に 5, 6-ビス (4-メトキシフェニル) -3- (ピリジン-4-イル) -1, 2, 4-トリアジン (0.50 g) と沃化メチル (0.75 ml) を加えてなる溶液を室温で1日放置した。4- [5, 6-ビス (4-メトキシフェニル) -トリアジン-3-イル] -1-メチルピリジニウムアイオダイドを含む反応混合物を減圧乾かし、残留物をメタノール (30 ml) と水 (10 ml) の混合液に溶解した。この溶液に 6-10°C で攪拌下に水酸化ナトリウム (0.10 g) を少しずつ加えた。反応混合物を同温度で2.5時間攪拌した。水 (100 ml) を反応混合物に加え、生成した沈澱を濾取した。沈澱をクロロホルムに溶解し、温水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。分離した有機層を減圧乾かし、残留物をジエチル

ル-2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) ピリジン (6.47 g) を得た。

mp: 108-109°C

IR (Nujol): 1700, 1600, 1505 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ): 1.45 (3H, t, J=7Hz), 3.79 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.48 (2H, q, J=7Hz), 6.78 (2H, d, J=8Hz), 6.84 (2H, d, J=8Hz), 7.12 (2H, d, J=8Hz), 7.37 (2H, d, J=8Hz), 7.78 (1H, d, J=8Hz), 8.05 (1H, d, J=8Hz)

MASS (m/z): 363 (M⁺)

以下の化合物は実施例 9-(1) と同様な方法で得られた。

- (2) 5-アセチルアミノメチル-2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) ピリジン

IR (Film): 1720 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 2.08 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.63 (2H, d, J=5Hz), 6.7-7.0 (5H, m), 7.07 (2H, d, J=8Hz), 7.2-7.4 (3H, m), 7.64 (1H, d, J=8Hz)

MASS (m/z): 362 (M⁺)

- (3) 6- (ピリジン-4-イル) -2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) ピリジン

mp: 175-178°C

IR (Nujol): 1610, 1600, 1510, 1250 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ): 3.77 (6H, s), 6.90 (2H, d, J=8Hz), 6.94 (2H, d, J=8Hz), 7.19 (2H, d, J=8Hz), 7.37 (2H, d, J=8Hz), 7.93 (1H, br s), 8.15 (1H, br s), 8.74 (2H, br s)

MASS (m/z): 368 (M⁺)

- (4) 2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) -6- (N, N-ジメチルアミノメチル) ピリジン

エーテルで洗淨して、5, 6-ビス (4-メトキシフェニル) -3- (1-メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロピリジン-4-イル) -1, 2, 4-トリアジン (0.32 g) を得た。

mp: 163-165°C

IR (Nujol): 1600, 1300, 1250 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ): 2.33 (3H, s), 2.64 (2H, m), 2.76 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.95 (2H, d, J=9Hz), 7.00 (2H, d, J=9Hz), 7.33 (1H, m), 7.47 (2H, d, J=9Hz), 7.54 (2H, d, J=9Hz)

MASS (m/z): 388 (M⁺)

以下の化合物は実施例 4-(1) と同様な方法で得られた。

- (2) 5, 6-ビス (4-メトキシフェニル) -3- [1- (4-フルオロベンジル) -1, 2, 3, 5-テトラヒドロピリジン-4-イル] -1, 2, 4-トリアジン

mp: 137-138°C

IR (Nujol): 1645, 1600, 1570, 1505 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ): 2.70 (4H, br s), 3.23 (2H, br s), 3.63 (2H, s), 3.78 (3H, s), 3.79 (3H, s), 6.91-7.00 (4H, m), 7.12-7.20 (2H, m), 7.20-7.55 (7H, m)

MASS (m/z): 482 (M⁺)

実施例 9

- (1) キシレン (400 ml) に

3-エトキシカルボニル-5, 6-ビス (4-メトキシフェニル) -1, 2, 4-トリアジン (10 g) と2, 5-ノルボルナジエン (5.55 g) を加えてなる混合物を24時間攪拌下に反応した。反応混合物を減圧乾かし、生成した沈澱をジエチルエーテルで洗淨して、6-エトキシカルボニル

mp: 103-108°C (dec.)

IR (Nujol): 1610, 1510, 1250 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ): 2.82 (3H, s), 2.83 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.46 (2H, s), 6.84 (2H, d, J=8Hz), 6.90 (2H, d, J=8Hz), 7.13 (2H, d, J=8Hz), 7.32 (2H, d, J=8Hz), 7.63 (1H, d, J=8Hz), 7.85 (2H, d, J=8Hz)

実施例 10

(1) 6-エトキシカルボニル-2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) ピリジン (1.03 g) とN-メチルピペラジン (1.87 ml) の混合物を28.5時間攪拌下で反応した。室温に冷却した後、反応混合物を水と酢酸エチル中に注いだ。分離した有機層を水、重炭酸ナトリウム溶液と水溶液、水および温水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、活性炭で処理した。

濾過後、溶媒を減圧留去し、残留物をジエチルエーテルで溶解し、さらにこれに塩化水素のエタノール溶液を加えた。生成した沈澱を濾取し、エタノールとジエチルエーテルで洗淨して、2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) -6- [(4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニル] ピリジン 2塩酸塩 (0.25 g) を得た。

mp: 213-216°C

IR (Nujol): 3400 (br), 2400 (br), 1980 (br), 1650, 1610, 1510 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ): 2.77 (3H, s), 2.8-4.8 (8H, m), 3.75 (3H, s), 3.76 (3H, s), 6.85 (2H, d, J=9Hz), 6.91 (2H, d, J=9Hz), 7.15 (2H, d, J=9Hz), 7.26 (2H, d, J=9Hz), 7.68 (1H, d, J=9Hz), 7.92 (1H, d, J=9Hz)

MASS (m/z): 415 (M⁺) (417 of free compound -2)

以下の化合物は実施例 10-(1) と同様な方法で得られた。

- (2) 2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) -6- [(2- (N, N-ジメチルアミノ) エチル) カルバモイル] ビリジン 2 塩酸塩

mp : 68-71°C
IR (NuJol) : 1600, 1510, 1300, 1250 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.80 (3H, s), 2.83 (3H, s),
3.28 (2H, q, J=6Hz), 3.73 (2H, t, J=6Hz),
3.75 (3H, s), 3.76 (3H, s), 6.86 (2H, d, J=8Hz),
6.91 (2H, d, J=8Hz), 7.15 (2H, d, J=8Hz),
7.42 (2H, d, J=8Hz), 7.92 (2H, d, J=8Hz),
8.00 (2H, d, J=8Hz), 9.02 (1H, t, J=6Hz),
10.58 (1H, m)
MASS (m/z) : 405 (M^+ of free compound)

- (3) 2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) -6- [(4-ベンジルピペラジン-1-イル) カルバモイル] ビリジン

mp : 126-132°C
IR (NuJol) : 1610, 1500 cm^{-1}
NMR (CDCl $_3$, δ) : 2.4-2.7 (4H, m), 3.56 (2H, s),
3.7-3.95 (4H, m), 3.79 (3H, s), 3.81 (3H, s),
6.77 (2H, d, J=8.9Hz), 6.83 (2H, d, J=8.9Hz),
7.11 (2H, d, J=8.9Hz), 7.2-7.45 (7H, m),
7.63 (1H, d, J=7.9Hz), 7.75 (1H, d, J=7.9Hz)
MASS (m/z) : 493 (M^+)

実施例 11

- (1) 水素化リチウムアルミニウム (0.24 g) とテトラヒドロフラン (20 ml) の混合物に 8-エトキシカルボニル-2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) ビリジン (2.1 g) のテトラヒドロフラン (2.1 ml) 溶液を氷冷下で加え、混合物を同温度で 1 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (20 ml) と水 (20 ml) を非常に注

IR (NuJol) : 1700, 1600, 1505 cm^{-1}
NMR (CDCl $_3$, δ) : 3.83 (3H, s), 3.84 (3H, s),
6.8-7.0 (4H, m), 7.44-7.6 (4H, m),
9.07 (1H, s), 10.22 (1H, s)
MASS (m/z) : 320 (M^+)

実施例 13

- (1) 2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) -6- ビリジンカルブアルデヒド (0.8 g)、マロン酸 (0.98 g)、ピペリジン (0.1 ml) およびピリジン (6 ml) の混合物を 1 時間 20 分攪拌下で加熱させた。室温に冷却した後、混合物を水と酢酸エチル中に注ぎ、4N 水酸化ナトリウム水溶液で pH を 10.5 に調整した。分離した水層を酢酸エチルで洗浄し、水層を 8N 塩酸で pH を約 4 に調整し酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、溶媒を減圧留去して、3- [2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) ビリジン-6-イル] -(E)-プロペン酸 (0.35 g) を得た。

mp : 160-170°C
IR (NuJol) : 1680, 1630, 1600, 1500 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.75 (6H, s), 6.75-6.97 (4H, m),
6.85 (1H, d, J=15.6Hz), 6.99-7.35 (4H, m),
7.67 (1H, d, J=16Hz), 7.69 (1H, d, J=8Hz),
7.8 (1H, d, J=8Hz)
MASS (m/z) : 361 (M^+)

以下の化合物は実施例 13-(1) と同様な方法で得られた。

- (2) 3- [2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) ビリジン-6-イル] -(E)-プロペン酸

mp : 238-240°C
IR (NuJol) : 1680, 1630, 1600, 1500 cm^{-1}

意深く加えた。有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、溶媒を減圧留去し、6-ヒドロキシメチル-2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) ビリジン (2.04 g) を得た。

NMR (CDCl $_3$, δ) : 3.79 (3H, s), 3.81 (3H, s),
4.82 (2H, s), 6.79 (2H, d, J=9Hz),
6.84 (2H, d, J=9Hz), 7.0-7.4 (5H, m),
7.67 (1H, d, J=8Hz)
MASS (m/z) : 321 (M^+)

- (2) クロロホルム (20 ml) に 6-ヒドロキシメチル-2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) ビリジン (2 g) と活性化二酸化マンガン (5 g) を加えて得られる混合物を室温で 5.5 時間攪拌した。濾過後、溶媒を減圧留去し、生成した沈澱をジソプロピルエーテルで洗浄して、2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) -6- ビリジンカルバルデヒド (1.61 g) を得た。

NMR (CDCl $_3$, δ) : 3.81 (3H, s), 3.82 (3H, s),
6.81 (2H, d, J=9Hz), 6.84 (2H, d, J=9Hz),
7.12 (2H, d, J=9Hz), 7.37 (2H, d, J=9Hz),
7.81 (1H, d, J=8Hz), 7.95 (1H, d, J=8Hz)
MASS (m/z) : 319 (M^+)

実施例 12

以下の化合物は実施例 11 と同様な方法で 5-メトキシカルボニル-2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) ビリジンと反応させることによって得られた。

- 2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) -6- ビリジンカルバルデヒド

NMR (CDCl $_3$ + DMSO- d_6 , δ) : 3.82 (3H, s), 3.83 (3H, s),
6.85-6.93 (4H, m), 7.07 (1H, d, J=15.6Hz),
7.35-7.54 (4H, m), 7.75 (1H, d, J=15.6Hz),
8.56 (1H, s)
MASS (m/z) : 362 (M^+)

実施例 14

- (1) メタノール (8 ml) に 3- [2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) ビリジン-6-イル] -(E)-プロペン酸 (0.8 g) と 10% パラジウム-炭素 (0.16 g) を加えてなる混合物を低圧の水素雰囲気下、室温で 5 時間攪拌した。不溶物を濾過し、クロロホルムとメタノールの混合液で洗浄し、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチルと水の混合液に溶解し生成した溶液を 8N 塩酸で pH を約 4 に調整した。有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフにかけ、クロロホルムとメタノール (10:1) の混合液で溶出させた。溶出液を減圧乾燥し、生成した沈澱をジエチルエーテルで洗浄して、3- [2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) ビリジン-6-イル] プロパン酸 (495 mg) を得た。

mp : 146-147°C
IR (NuJol) : 1710, 1600, 1510 cm^{-1}
NMR (CDCl $_3$, δ) : 2.8-2.95 (2H, m), 3.15-3.29 (2H, m),
3.8 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.75-7.33 (9H, m),
7.76 (1H, d, J=8Hz)
MASS (m/z) : 363 (M^+)

以下の化合物は実施例 14-(1) と同様な方法で得られた。

- (2) 3- [2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) ビリジン-6-イル] プロパン酸

mp : 120-128°C
 IR (Nujol) : 1700, 1600, 1570, 1500 cm^{-1}
 NMR (CDCl_3 , δ) : 2.8-3.0 (2H, m), 3.1-3.3 (2H, m),
 3.8 (2H, s), 3.81 (3H, s), 6.83 (2H, d, J=9Hz),
 6.84 (2H, d, J=9Hz), 7.37 (2H, d, J=9Hz),
 7.38 (2H, d, J=9Hz), 8.46 (1H, s)
 MASS (m/z) : 364 (M^+)

実施例 15

(1) 6-アセチルアミノメチル-2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) ピリジン (1.64 g) と硫酸 (3.1 ml) の混合物を 1.5 時間室温下で反応させた。反応混合物を酢酸エチルと水の溶液中に注ぎ 4N-水酸化ナトリウム水溶液で pH を 10 に調整した。分離した有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。蒸過後、残渣を減圧乾燥し、残留物をエタノールに溶解し、これに塩化水素のエタノール溶液を加えた。この混合物にジエチルエーテルを加えて処理し、6-アミノメチル-2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) ピリジン 2 塩酸塩 (1.13 g) を得た。

mp : 150°C (dec.)
 IR (Nujol) : 3400 (br), 1600, 1500 cm^{-1}
 NMR (CDCl_3 , δ) : 3.71 (2H, m), 3.76 (3H, s),
 5.2 (2H, br s), 6.75 (2H, d, J=9Hz),
 6.81 (2H, d, J=9Hz), 7.01 (2H, d, J=9Hz),
 7.45 (2H, d, J=9Hz), 8.31 (1H, d, J=8Hz),
 8.54 (1H, d, J=8Hz), 9.49 (2H, br s)
 MASS (m/z) : 320 (M^+ of free compound)

以下の化合物は実施例 15-(1) と同様な方法で得られた。

(2) 2-アミノメチル-4, 5-ビス (4-メトキシフェニル) ピリミジン塩酸塩

3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン-6-イル) カルボニルアミノ] エテル] ピリジン

mp : 148-151°C
 IR (Nujol) : 1685, 1650, 1600, 1510, 1240 cm^{-1}
 NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 1.38 (2H, t, J=8Hz), 2.73 (2H, t, J=8Hz), 3.00 (2H, t, J=8Hz), 3.58 (2H, q, J=8Hz), 3.73 (3H, s), 3.74 (3H, s), 6.82 (2H, d, J=8Hz), 6.87 (2H, d, J=8Hz), 7.08 (2H, d, J=8Hz), 7.24 (2H, d, J=8Hz), 7.48 (2H, d, J=8Hz), 7.65 (2H, d, J=8Hz), 8.26 (1H, t, J=8Hz), 11.09 (1H, s)
 MASS (m/z) : 458 (M^+)

実施例 17

(1) 6-アミノメチル-2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) ピリジン 2 塩酸塩 (0.3 g)、塩化メチレンおよび重炭酸ナトリウム水溶液の混合物を高濃度で 30 分攪拌し、分離した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。蒸過後、残渣を減圧乾燥した。残留物をテトラヒドロフラン (4 ml) とメタノール (2 ml) の溶液を加え、次にイソプロピルイソシアネート (0.1 ml) を加えた。反応混合物を室温で 14 時間攪拌した。混合物を減圧乾燥し、残留物をジイソプロピルエーテルで処理して、6-(3-イソプロピルウレイドメチル)-2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) ピリジン (0.24 g) を得た。

mp : 120°C (dec.)
 IR (Nujol) : 3300, 1610, 1565, 1500 cm^{-1}
 NMR (CDCl_3 , δ) : 1.13 (6H, d, J=6.5Hz), 3.80 (3H, s),
 3.81 (2H, s), 3.90 (1H, m), 4.52 (2H, d, J=5Hz),
 4.71 (1H, br), 5.54 (1H, br), 6.73-6.86 (4H, m),
 7.0-7.4 (7H, m), 7.64 (1H, d, J=8Hz)
 MASS (m/z) : 405 (M^+)

IR (Nujol) : 1605, 1585, 1570, 1510 cm^{-1}
 NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 1.78 (6H, s),
 4.33 (2H, d, J=6Hz), 4.82 (2H, s),
 6.90 (2H, d, J=9Hz), 6.98 (2H, d, J=9Hz),
 7.21 (2H, d, J=9Hz), 7.50 (2H, d, J=9Hz),
 8.76 (1H, s)

実施例 16

(1) 6-アミノメチル-2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) ピリジン 2 塩酸塩 (0.2 g)、6-カルボキシ-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン (72 mg)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (69 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボイミド塩酸塩 (97 mg) およびトリエチルアミン (0.15 g) の混合物をテトラヒドロフラン (4 ml) 中で室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ生成した沈殿を水およびテトラヒドロフランで洗浄して、2, 3-ビス (4-メトキシフェニル)-6-(3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン-6-イル) カルボニルアミノメチル] ピリジン (126 mg) を得た。

mp : 234-235°C
 IR (Nujol) : 3380, 1670, 1655, 1620, 1500 cm^{-1}
 NMR (CDCl_3 , δ) : 2.55 (2H, t, J=8Hz),
 2.98 (2H, t, J=8Hz), 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s),
 4.70 (2H, d, J=5Hz), 6.73-6.87 (4H, m),
 7.05 (2H, d, J=9Hz), 7.2-7.35 (4H, m),
 7.64 (1H, d, J=8Hz), 8.1 (1H, br s),
 8.63 (1H, s)
 MASS (m/z) : 444 (M^+)

以下の化合物は実施例 16-(1) と同様な方法で得られた。

(2) 2, 3-ビス (4-メトキシフェニル)-6-[2-(3-オキソ-2,

以下の化合物は実施例 17-(1) と同様な方法で得られた。

(2) 4, 5-ビス (4-メトキシフェニル)-2-(3-イソプロピルウレイドメチル) ピリミジン

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 1.05 (6H, d, J=7Hz), 3.69 (1H, m),
 3.72 (6H, s), 4.45 (2H, d, J=6Hz), 6.15 (1H, d, J=8Hz), 6.28 (1H, t, J=6Hz), 6.88 (2H, d, J=9Hz), 6.91 (2H, d, J=9Hz), 7.18 (2H, d, J=9Hz), 7.40 (2H, d, J=9Hz), 8.64 (1H, s)
 MASS (m/z) : 406 (M^+)

実施例 18

(1) 1, 2-ビス (4-メトキシフェニル)-3-ジメチルアミノ-2-プロペン-1-オン (3.1 g)、ジシアジアミド (1.68 g) および 28% ナトリウムメチラート/メタノール溶液 (4 ml) の混合物をエタノール (50 ml) 中で攪拌下 5 時間還流させた。反応混合物を減圧乾燥させ残留物を酢酸エチルと水の溶液に溶解した。この溶液を 10% 塩酸で pH 7.0 に調整した。分離した有機層を塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣を減圧乾燥させ、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフにかけ、クロロホルムとメタノール (87:13) の溶液で溶出した。溶出液を減圧乾燥し残留物を酢酸エチルとジイソプロピルエーテルの溶液から再結晶して、4, 5-ビス (4-メトキシフェニル)-2-シアノアミノピリミジン (2.0 g) を得た。

mp : 208°C (dec.)
 IR (Nujol) : 2220, 2100, 1610, 1580 cm^{-1}
 NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 3.80 (6H, s), 6.91 (2H, d, J=9Hz), 6.93 (2H, d, J=9Hz), 7.20 (2H, d, J=9Hz), 7.40 (2H, d, J=9Hz), 8.68 (1H, s)
 MASS (m/z) : 332 (M^+)

以下の化合物は実施例 18-(1) と同様な方法で得られた。

- (2) 2-アセチルアミノメチル-4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-ピリミジン

mp: 131-132.5°C
IR (Nujol): 1650, 1605, 1580, 1560, 1500 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ): 1.95 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.67 (3H, s), 4.50 (2H, d, J=6Hz), 6.83 (2H, d, J=9Hz), 6.90 (2H, d, J=9Hz), 7.15 (2H, d, J=9Hz), 7.38 (2H, d, J=9Hz), 8.45 (2H, m), 8.60 (1H, s)

- (3) 4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-2-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリミジン

mp: 131-132.5°C
IR (Nujol): 1650, 1605, 1580, 1560, 1500 cm⁻¹

実施例 19

(1) 1,2-ビス(4-メトキシフェニル)-3-シメチルアミノ-2-プロペン-1-オン (3.1 g), 4-アミノ-セルホリン臭化水素塩 (4.2 g) および 28% ナトリウムメタレート/メタノール液 (4 ml) の混合物をエタノール (30 ml) 中で攪拌下で時間過渡させた。反応混合物を減圧乾固させ残留物を酢酸エチルと 10% 塩酸の溶液に溶解した。分離した水層を 20% 炭酸カリウム水溶液で pH8.0 に調節し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧乾固し残留物を酢酸エチルとジソプロピルエーテルの溶液から再結晶して、4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-2-セルホリノピリミジン (0.47 g) を得た。

実施例 20

クロロホルムとメタノール (2:1) (30 ml) の溶液中に 4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)ピリミジン (2.6 g) および 3-フルオロベンジルアイオダイド (2.35 g) を加え、得られた溶液を室温で 2 日間放置した。反応混合物を減圧乾固し、4-[4,5-ビス(4-メトキシフェニル)ピリミジン-2-イル]-1-(3-フルオロベンジル)ピリミジニアイオダイドを含む残留物をメタノール (40 ml)、クロロホルム (10 ml) および水 (10 ml) の溶液中に溶解した。この溶液に 5~10°C で攪拌しつつ水素化銅ナトリウム (0.54 g) を少しずつ加えた。反応混合物を同温度で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧乾固させ、残留物をクロロホルムに溶解し塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧乾固させ、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフにかけ、クロロホルムとアセトン (10:1) の溶液で溶出した。溶出液を減圧濃縮し結晶性残留物を採取し真空乾燥して、4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-2-[1-(3-フルオロベンジル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]ピリミジン (1.33 g) を得た。

mp: 130-132°C
IR (Nujol): 1660, 1615, 1560, 1505 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ): 2.55-2.77 (4H, m), 3.03-3.27 (2H, m), 3.60 (2H, s), 3.71 (3H, s), 3.77 (3H, s), 6.77 (2H, d, J=9Hz), 6.85 (2H, d, J=9Hz), 7.10 (2H, d, J=9Hz), 7.31 (2H, d, J=9Hz), 6.70-7.40 (5H, m), 8.53 (1H, s)

mp: 147-150°C

IR (Nujol): 1605, 1585, 1570, 1525 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ): 3.73 (6H, s), 3.73 (6H, s), 6.80 (2H, d, J=9Hz), 6.85 (2H, d, J=9Hz), 7.05 (2H, d, J=9Hz), 7.32 (2H, d, J=9Hz), 8.26 (1H, s)

Elemental Analysis Calcd. for C₂₂H₂₃N₃O₃:
C 70.01, H 6.14, N 11.13
Found: C 70.15, H 6.26, N 11.25

以下の化合物は実施例 18-(1) と同様な方法で得られた。

- (2) 4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)ピリミジン

mp: 175-177°C
IR (Nujol): 1600, 1590, 1565, 1550, 1500 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ): 3.80 (6H, s), 6.90 (2H, d, J=9Hz), 6.95 (2H, d, J=9Hz), 7.25 (2H, d, J=9Hz), 7.50 (2H, d, J=9Hz), 8.30 (2H, dd, J=2, 5Hz), 8.78 (2H, dd, J=2, 5Hz), 8.83 (1H, s)
NMR (m/s): 370 (M⁺ + 1)

- (3) 4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-2-(2,6-シメチルセルホリノ)ピリミジン

mp: 138-140°C
IR (Nujol): 1610, 1590, 1570, 1500 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ): 1.17 (6H, s), 3.35-3.40 (2H, m), 3.73 (6H, s), 4.40-4.72 (2H, m), 8.78 (2H, d, J=9Hz), 6.82 (2H, d, J=9Hz), 7.03 (2H, d, J=9Hz), 7.32 (2H, d, J=9Hz), 8.22 (1H, s)
NMR (m/s): 405 (M⁺)
Elemental Analysis Calcd. for C₂₄H₂₇N₃O₃:
C 71.09, H 6.71, N 10.16
Found: C 70.82, H 6.69, N 10.30

実施例 21

(1) クロロホルムとメタノール (9:1) (30 ml) の溶液中に 4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)ピリミジン (3.7 g) および 沃化メチル (4 ml) を加え、得られた溶液を室温で 2 日間放置した。反応混合物を減圧乾固し、残留物をメタノール (50 ml) および水 (10 ml) の溶液中に溶解した。この溶液に 5~10°C で攪拌しつつ水素化銅ナトリウム (0.78 g) を少しずつ加えた。反応混合物を同温度で 1 時間攪拌した。反応混合物に水 (15 ml) を加え沈澱を採取した。沈澱をクロロホルムに溶解し塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧乾固させ、残留物を水性メタノールから再結晶して、4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-2-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリミジン (1.7 g) を得た。

mp: 131-132.5°C
IR (Nujol): 1650, 1605, 1580, 1560, 1500 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ): 2.30 (3H, s), 2.40-2.80 (4H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.77 (3H, s), 6.83 (2H, d, J=9Hz), 6.89 (2H, d, J=9Hz), 7.13 (2H, d, J=9Hz), 7.18 (1H, s), 7.37 (2H, d, J=9Hz), 8.58 (1H, s)

- (2) 実施例 21-(1) と同様な方法で 4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-2-(1-エチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリミジンが得られた。これを塩酸/エタノールの溶液に溶解し、この溶液を減圧乾固した。残留物をエタノールとエーテルの溶液から再結晶して、4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-2-(1-エチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリミジン塩酸

値を得た。

mp : 103-106°C (dmf.)
IR (Nujol) : 1660, 1610, 1590, 1565, 1510 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.35 (3H, t, J=7Hz),
3.05-4.13 (6H, m), 3.04 (2H, m),
3.52-4.10 (2H, m), 6.90 (2H, d, J=9Hz),
6.96 (2H, d, J=9Hz), 7.18 (1H, s),
7.20 (2H, d, J=9Hz), 7.42 (2H, d, J=9Hz),
8.72 (1H, s)

以下の化合物は実施例 21-(1) と同様な方法で得られた。

(3) 2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) - 8- [1- (4-フルオロベン
ジル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ピリミジン

mp : 115-117°C
IR (Nujol) : 1600, 1580, 1545, 1500 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.64 (4H, br s), 3.12 (2H, br s),
3.39 (2H, s), 3.73 (2H, s), 3.74 (3H, s),
6.72-7.07 (5H, m), 7.11-7.42 (8H, m),
7.47 (1H, d, J=9Hz), 7.67 (1H, d, J=9Hz)
MASS (m/z) : 481 (M^+)

(4) 4, 5-ビス (4-メトキシフェニル) - 2- [1- (4-フルオロベン
ジル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ピリミジン

mp : 118-120°C
IR (Nujol) : 1645, 1600, 1570, 1500 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.67 (4H, br s), 3.17 (2H, br s),
3.61 (2H, s), 3.75 (3H, s), 3.77 (3H, s), 6.87
(2H, d, J=9Hz), 6.94 (2H, d, J=9Hz), 7.11-7.20
(3H, m), 7.13 (2H, d, J=9Hz), 7.33 (2H, d,
J=9Hz), 7.20-7.42 (2H, m), 8.64 (1H, s)

(5) 4, 5-ビス (4-メトキシフェニル) - 2- [1- (2-フェニルエチ
メチル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ピリミジン

(2.10 g), 10% バリウム/炭素および硫酸アンモニウム
(1.71 g) の混合物を 100 ~ 110°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を
濾過し濾液を減圧乾燥した。残留物を酢酸エチル、テトラヒドロフ
ランおよび水の混液中に溶解し、この溶液を 20% 炭酸カリウム水溶
液で pH8.0 に調整した。分離した有機層を塩水で洗浄し硫酸マグネ
シウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧乾燥させ、残留物をシリカ
ゲルカラムクロマトグラフにかけ、クロロホルムとメタノール
(8:2) の溶液で抽出した。抽出液を減圧乾燥し、油状の残留物を塩
酸/エタノール溶液に溶解し、この溶液を減圧乾燥し、残留物をエ
タノールとエーテルの混液から再結晶して、4, 5-ビス (4-メトキ
シフェニル) - 2- (1-メチルピペリジン-4-イル) ピリミジン 2 塩
酸塩 (0.34 g) を得た。

mp : 227-230°C (dec.)
IR (Nujol) : 1590, 1510 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.02-2.20 (4H, m), 2.72 (2H, s),
2.96-3.64 (6H, m), 3.77 (5H, s), 6.90 (2H, d,
J=9Hz), 6.96 (2H, d, J=9Hz), 7.21 (2H, d,
J=9Hz), 7.42 (2H, d, J=9Hz), 8.72 (1H, s)

以下の化合物は実施例 22-(1) と同様な方法で得られた。

4, 5-ビス (4-メトキシフェニル) - 2- [1- (3-フルオロベンジ
ル) ピペリジン-4-イル] ピリミジン塩酸塩

mp : 207-211°C (dec.)
IR (Nujol) : 1595, 1510 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.16-2.22 (4H, m), 3.00-3.54 (5H,
m), 3.77 (2H, s), 4.39 (2H, d, J=5Hz),
6.85 (2H, d, J=9Hz), 6.96 (2H, d, J=9Hz),

ル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ピリミジン

mp : 125-126°C
IR (Nujol) : 1600, 1560, 1500 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.70-2.85 (6H, m), 3.27-3.35 (2H,
m), 3.76 (6H, s), 6.87 (2H, d, J=9Hz), 6.94 (2H,
d, J=9Hz), 7.16-7.33 (6H, m), 7.46 (2H, d,
J=9Hz), 8.65 (1H, s)
MASS (m/z) : 477 (M^+)

(6) 4, 5-ビス (4-メトキシフェニル) - 2- [1- (2-フルオロベン
ジル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ピリミジン

mp : 96-99°C
IR (Nujol) : 1650, 1600, 1570, 1550 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.69 (4H, br s), 3.23 (2H, br s),
3.68 (2H, s), 3.75 (3H, s), 3.77 (3H, s), 6.86
(2H, d, J=9Hz), 6.93 (2H, d, J=9Hz), 7.18 (2H,
d, J=9Hz), 7.13-7.47 (5H, m), 7.39 (2H, d,
J=9Hz), 8.67 (1H, s)
MASS (m/z) : 481 (M^+)

(7) 4, 5-ビス (4-メトキシフェニル) - 2- [1- (ベンジル-1, 2,
3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) ピリミジン

mp : 128-130°C
IR (Nujol) : 1645, 1600, 1570, 1545 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.50 (4H, br s), 3.20 (2H, br s),
3.63 (2H, s), 3.75 (3H, s), 3.77 (3H, s), 6.87
(2H, d, J=9Hz), 6.93 (2H, d, J=9Hz), 7.17 (2H,
d, J=9Hz), 7.16-7.42 (5H, m), 7.25 (1H, s), 7.39
(2H, d, J=9Hz), 8.64 (1H, s)
MASS (m/z) : 463 (M^+)

実施例 22

(1) 酢酸 (40 ml) に 4, 5-ビス (4-メトキシフェニル) - (1-

7.20 (2H, d, J=9Hz), 7.41 (2H, d, J=9Hz),
7.27-7.75 (4H, m), 8.70 (1H, s)

実施例 23

(1) エタノール (10 ml) に 4, 5-ビス (4-メトキシフェニル)
-2- シアノアミノピリミジン (1.0 g) およびモルホリン (1.3 g) を
加えてなる溶液を攪拌下 1 時間還流させた。反応混合物を減圧乾燥
させ残留物を酢酸エチルと 10% 塩酸の混液に溶解した。分離した水
層を 20% 炭酸カリウム水溶液で pH8.0 に調整し、酢酸エチルとテト
ラヒドロフランの混液で抽出した。有機層を塩水で洗浄し硫酸マグ
ネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧乾燥し残留物を酢酸エチ
ルとエーテルの混液から再結晶して、4, 5-ビス (4-メトキシフェ
ニル) - 2- [(4-モルホリンカルボキシイミドイル) アミノ] ピリ
ミジン (0.72 g) を得た。

mp : 176-178°C
IR (Nujol) : 2270, 3150, 1610, 1590 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.33 (4H, s), 3.60 (4H, s),
3.75 (4H, s), 6.83 (2H, d, J=9Hz),
6.85 (2H, d, J=9Hz), 7.08 (2H, d, J=9Hz),
7.28 (2H, d, J=9Hz), 8.36 (1H, s), 8.37 (2H, s)
MASS (m/z) : 419 (M^+)
Elemental Analysis Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3$:
C 65.85, H 6.01, N 16.70
Found : C 65.60, H 6.07, N 16.67

以下の化合物は実施例 23-(1) と同様な方法で得られた。

(2) 4, 5-ビス (4-メトキシフェニル) - 2- [(4-メチル-1- ピ
ペリジンカルボキシイミドイル) アミノ] ピリミジン

mp : 138-140°C (dec.)
 IR (Nujol) : 3280, 3130, 1610, 1590, 1510 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.19 (3H, s), 2.00-2.43 (4H, m),
 3.40-3.70 (4H, m), 3.73 (6H, s), 6.84 (2H, d,
 J=9Hz), 6.86 (2H, d, J=9Hz), 7.06 (2H, d,
 J=9Hz), 7.27 (2H, d, J=9Hz), 8.33 (1H, s),
 8.10-8.66 (2H, m)
 MASS (m/z) : 432 (M^+)

- (3) 4, 5-ビス (4-メトキシフェニル) - 2- [(4-ベンジル-1-ピ
 ペラジンカルボキシミドイル) アミノ] ピリミジン

mp : 175-177°C
 IR (Nujol) : 3350, 3150, 1605, 1580, 1505 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.40 (4H, br s), 3.31-3.60 (4H,
 m), 3.74 (6H, s), 6.78-7.05 (4H, m),
 7.13 (2H, d, J=9Hz), 7.23-7.38 (8H, m),
 8.35 (1H, s), 8.35-8.43 (2H, m)
 MASS (m/z) : 508 (M^+)

- (4) 4, 5-ビス (4-メトキシフェニル) - 2- [(1-ベンジルピベ
 リジン-4-イル) グアニジン] ピリミジン

mp : 157-159°C (dec.)
 IR (Nujol) : 3350, 3300, 1640 (sch), 1605, 1580 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.17-1.32 (2H, m), 1.81-1.28 (4H,
 m), 2.67-2.73 (2H, m), 3.44 (2H, s), 3.75 (6H,
 s), 3.64-3.89 (1H, m), 6.82 (2H, d, J=9Hz),
 6.91 (2H, d, J=9Hz), 7.11 (2H, d, J=9Hz),
 7.19-7.40 (8H, m), 8.48 (1H, s)
 MASS (m/z) : 522 (M^+)

- (5) 4, 5-ビス (4-メトキシフェニル) - 2- [(4-ベンジル-1-ピ
 ペラジンカルボキシミドイル) アミノ] ピリミジン

mp : 160°C (dec.)
 IR (Nujol) : 3300, 3150, 1600, 1580, 1520 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.02-1.15 (2H, m), 1.57-1.78 (3H,

m), 2.70-2.82 (2H, m), 3.22-3.86 (2H, m), 3.75
 (6H, s), 4.33-4.40 (2H, m), 6.83-6.90 (4H, m),
 7.07 (2H, d, J=9Hz), 7.10-7.32 (8H, m), 8.33
 (1H, s), 8.37 (2H, br s)

MASS (m/z) : 507 (M^+)

- (6) 4, 5-ビス (4-メトキシフェニル) - 2- [(4- (2-メトキシ
 フェニル) -1-ピペラジンカルボキシミドイル) アミノ] ピリミ
 ジン

mp : 199-200°C
 IR (Nujol) : 3320, 3180, 1605, 1570, 1515 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.00 (4H, br s), 3.75 (9H, s),
 3.82 (4H, br s), 6.84-7.07 (8H, m), 7.15 (2H, d,
 J=9Hz), 7.31 (2H, d, J=9Hz), 8.38 (1H, s), 8.49
 (2H, br s)

実施例 24

- (1) メチルセロソルブ (5 ml) に 4, 5-ビス (4-メトキシフェ
 ニル) -2-シアノアミノピリミジン (1.0 g) およびピペリジン
 (1.1 g) を加えてなる溶液を120 ~125°C で3時間攪拌した。反応
 混合物を水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を塩水で洗浄し
 硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧乾燥し残留物を
 酢酸エチルとツイソプロピルエーテルの混液から再結晶して、4,
 5-ビス (4-メトキシフェニル) -2- [(1-ピペリジンカルボキシ
 ミドイル) アミノ] ピリミジン (0.65 g) を得た。

mp : 185-187°C
 IR (Nujol) : 3330, 3170, 1610, 1580, 1565, 1525 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.30-1.70 (6H, m), 3.40-3.70 (4H,
 m), 3.73 (6H, s), 6.81 (2H, d, J=9Hz), 6.83 (2H,
 d, J=9Hz), 7.05 (2H, d, J=9Hz), 7.27 (2H, d,
 J=9Hz), 8.30 (1H, s), 8.32 (2H, m)

- (5) 4, 5-ビス (4-メトキシフェニル) -2- (3-ベンジルグアニジ
 ノ) ピリミジン

mp : 204-206°C
 IR (Nujol) : 3460, 1630, 1610, 1560 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.80 (6H, s), 4.62 (2H, s),
 6.92 (2H, d, J=9Hz), 6.97 (2H, d, J=9Hz),
 7.20 (2H, d, J=9Hz), 7.38 (2H, d, J=9Hz),
 7.43 (5H, m), 8.43 (1H, s)

実施例 25

- エタノール (20 ml) に 4, 5-ビス (4-メトキシフェニル) -2-
 シアノアミノピリミジン (0.67 g) およびジメチルアミン塩酸塩
 (0.4 g) を加えてなる溶液を10時間攪拌下に還流させた。反応混合
 物を真空蒸発し、残留物を酢酸エチルと10% 塩酸の混液に溶解し
 た。分離した水層を20% 炭酸カリウム水溶液でpH8.0 に調節し酢酸
 エチルで抽出した。抽出液を塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥
 した。濾過後、濾液を減圧乾燥し抽出液を塩酸/エタノール液
 に溶解した。この溶液を減圧乾燥し、残留物をエタノールとエーテ
 ルの混液から再結晶して、4, 5-ビス (4-メトキシフェニル) -2-
 (3, 3-ジメチルグアニジン) ピリミジン塩酸塩 (0.28 g) を得
 た。

mp : 238-239°C
 IR (Nujol) : 3130, 1640, 1605, 1580 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.20 (6H, s), 3.78 (6H, s),
 6.88 (2H, d, J=9Hz), 6.95 (2H, d, J=9Hz),
 7.17 (2H, d, J=9Hz), 7.19 (2H, d, J=9Hz),
 8.62 (1H, s), 9.22 (2H, m)

以下の化合物は実施例 24-(1) と同様な方法で得られた。

- (2) 4, 5-ビス (4-メトキシフェニル) -2- (3-シクロヘキシルグ
 アニジン) ピリミジン

mp : 203-205°C
 IR (Nujol) : 3320, 3205, 1595, 1510 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.85-2.03 (11H, m), 3.75 (6H, s),
 6.85 (2H, d, J=9Hz), 6.88 (2H, d, J=9Hz),
 7.10 (2H, d, J=9Hz), 7.30 (2H, d, J=9Hz),
 8.47 (1H, s)
 MASS (m/z) : 431 (M^+)

- (3) 4, 5-ビス (4-メトキシフェニル) -2- (2-イミダゾリン
 -1-イル) アミノ] ピリミジン

mp : 190-192°C
 IR (Nujol) : 3460, 3320, 3200, 1640, 1610, 1585,
 1575, 15105 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.10-3.45 (4H, m), 3.73 (6H, s),
 6.60 (2H, m), 6.80 (2H, d, J=9Hz), 6.83 (2H, d,
 J=9Hz), 7.03 (2H, d, J=9Hz), 7.28 (2H, d,
 J=9Hz), 8.15 (1H, s)

- (4) 4, 5-ビス (4-メトキシフェニル) -2- (3-イソプロピルグア
 ニジン) ピリミジン

mp : 167-169°C (dec.)
 IR (Nujol) : 3350, 3170, 1680, 1640, 1610, 1580,
 1530 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.18 (6H, d, J=5Hz), 3.40-4.00
 (1H, m), 3.75 (6H, s), 6.60-7.50 (8H, m), 8.48
 (1H, s)
 MASS (m/z) : 391 (M^+)

特表平6-501926 (31)

MASS (m/z): 377 (M⁺)
 Elemental Analysis Calcd. for C₂₁H₂₃N₃O₂:
 C 60.94, H 5.84, N 16.92, Cl 8.57
 Found: C 60.90, H 5.64, N 16.78, Cl 8.64

実施例 26

N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に 2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) ピラジン-5-カルボン酸 (1.01 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (446 mg) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (573 mg) を加えてなる混合物を 1 時間室温で攪拌した。これに N-メチルピペラジン (500 mg) を加え、混合物を 2 時間攪拌した。溶液を除去後、残留物にクロロホルム (30 ml) と水 (20 ml) を加え、混合物を炭酸カリウム飽和水溶液で pH8 に調整した。分離した有機層を水 (10 ml) で洗浄し、炭酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物を酢酸エチル (20 ml) に溶解し、塩化水素で飽和したジエチルエーテル液で結晶を析出させ、沈澱を採取して酢酸エチルで洗浄し、2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) -5- [(4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニル] ピラジン塩酸塩を得た。

mp: 90-93°C
 IR (Nujol): 1620, 1600, 1505 cm⁻¹
 NMR (D₂O, δ): 3.23 (3H, s), 3.70 (6H, s),
 3.1-4.3 (8H, m), 6.6-7.1 (4H, m), 7.2-7.7 (4H, m), 9.03 (1H, s)
 MASS (m/z): 418 (M⁺ of free compound)

実施例 27

(1) N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に 2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) ピラジン-5-カルボン酸 (1.03 g)、1-ヒドロキシベン

実施例 28

N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に 5-クロロ-2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) ピラジン (553 mg)、および炭酸グアニジン (900 mg) の混合物を 140°C で 15 時間加熱した。溶液を減圧下で除去後、残留物に水 (15 ml) と 5% メタノール/クロロホルム (30 ml) 液を加えた。分離した有機層を飽和食塩水で洗浄し炭酸マグネシウム上で乾燥した。溶液を除去し残留物をシリカゲル (50 g) のカラムクロマトグラフにかけ、15% メタノール/クロロホルム溶液で溶出した。目的化合物を含む部分を採取し濃縮した。残留物をジエチルエーテルで処理し、5-[(N, N-ジメチルアミノ)-2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) ピラジン] を得た。

mp: 161-163°C
 IR (Nujol): 1605, 1555, 1490 cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ): 3.10 (6H, s), 3.68 (6H, s),
 6.80 (2H, d, J=10Hz), 6.82 (2H, d, J=10Hz),
 7.20 (2H, d, J=10Hz), 7.30 (2H, d, J=10Hz),
 8.07 (1H, s)
 MASS (m/z): 335 (M⁺)

実施例 29

5-クロロ-2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) ピラジン (980 mg)、グアニジン (1.8 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 ml) の混合物を 150°C で 8 時間加熱した。溶液を減圧下で除去後、残留物をシリカゲル (50 g) のカラムクロマトグラフにかけ、15% メタノール/クロロホルム溶液で溶出した。目的化合物を含む部分を採取し濃縮した。残留物を酢酸エチル (20 ml) に溶解し塩化水

ンゾトリアゾール (446 mg) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (573 mg) を加えてなる混合物を 1 時間室温で攪拌した。これに 10% メチルアミン/メタノール液 (5 ml) を加え、混合物を 3 時間攪拌した。溶液を除去後、残留物にクロロホルム (30 ml) と水 (20 ml) を加え、混合物を炭酸カリウムの飽和水溶液で pH8 に調整した。分離した有機層を炭酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフにかけ、15% メタノール/クロロホルム溶液で溶出した。目的化合物を含む部分を採取し濃縮した。残留物を塩化水素で飽和させたジエチルエーテル液で処理して結晶を析出させ、2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) -5- (メチルカルバモイル) ピラジン塩酸塩を得た。

mp: 125-127°C
 IR (Nujol): 1680, 1600, 1520, 1510 cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ): 2.87 (3H, d, J=5Hz), 3.77 (6H, s),
 6.93 (4H, d, J=10Hz), 7.3-7.6 (4H, m),
 8.72 (1H, d, J=5Hz), 9.03 (1H, s)
 MASS (m/z): 349 (M⁺ of free compound)

以下の化合物は実施例 27-(1) と同様な方法で得られた。

(2) 2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) -5- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) カルバモイル] ピラジン

mp: 157-159°C
 IR (Nujol): 3400, 1655, 1600, 1500 cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ): 1.5-2.33 (6H, m), 2.77-3.0 (2H, m),
 3.53 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.85 (3H, s),
 3.95-4.2 (1H, m), 6.8-7.02 (4H, m), 7.15-7.53 (10H, m), 7.76 (1H, d, J=8.5Hz), 9.28 (1H, s)
 MASS (m/z): 508 (M⁺)

素を飽和させたエタノール溶液で結晶を析出させた。沈澱を採取し酢酸エチルで洗浄して、5-グアニジン-2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) ピラジン塩酸塩を得た。

mp: 246-269°C (dec.)
 IR (Nujol): 3250, 1680, 1620, 1600, 1510 cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ): 3.74 (6H, s), 5.7-7.0 (4H, m),
 7.2-7.5 (4H, m), 8.38 (5H, s)
 MASS (m/z): 349 (M⁺)

実施例 30

モルホリン (3 ml) と 5-クロロ-2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) ピラジン (980 mg) の混合物を 100°C で 3 時間攪拌した。溶液を減圧下で除去後、残留物をエーテルで処理して結晶を析出させ、2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) -5- (モルホリン-4-イル) ピラジンを得た。

mp: 138-139°C
 IR (Nujol): 1603, 1573, 1545, 1505 cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ): 3.5-4.0 (8H, m), 3.76 (6H, s),
 6.89 (4H, d, J=10Hz), 7.2-7.5 (4H, m),
 8.03 (1H, s)
 MASS (m/z): 377 (M⁺)

実施例 31

ピペラジン (5 g) と 5-クロロ-2, 3-ビス (4-メトキシフェニル) ピラジン (980 mg) の混合物をエタノール (10 ml) 中で 3 時間還流させた。溶液を除去後、残留物を酢酸エチル (20 ml) と水 (30 ml) に加えた。分離した有機層を飽和食塩水で洗浄し炭酸マグネシウムで乾燥した。溶液を除去後、残留物をエーテルで処理して結晶を析出

させ、2, 3-ビス(4-メトキシフェニル)-5- (ピラジリン-1-イル) -ピラジンを得た。

mp : 120-129°C
IR (Nujol) : 3400, 1605, 1570, 1545, 1510 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.6-2.9 (4H, m), 3.4-3.6 (4H, m),
3.73 (6H, s), 6.82 (4H, d, J=9Hz),
7.12-7.43 (4H, m), 8.12 (1H, s)
MASS (m/z) : 376 (M^+)

実施例 3 2

5-クロロ-2, 3-ビス(4-メトキシフェニル)ピラジリン (980 mg) とN-メチルピペラジン (3 ml)の混合物を60°Cで3時間攪拌後、100°Cで2時間攪拌した。溶液を減圧下留去後、残留物をジエチルエーテル (30 ml) に溶解し、塩化水を飽和させたエーテル溶液で処理して結晶を析出させた。沈澱を採取し、エーテルで洗浄して、2, 3-ビス(4-メトキシフェニル)-5- (4-メチルピペラジン-1-イル) -ピラジン2塩酸塩を得た。

mp : 107-109°C
IR (Nujol) : 1600, 1570, 1510, 1490 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.79 (3H, d, J=5Hz), 2.9-4.7 (8H, m), 3.74 (6H, s), 6.8-7.4 (10H, m), 8.36 (1H, s)
MASS (m/z) : 330 (M^+ of free compound)

実施例 3 3

酢酸 (3 ml) に2, 3-ビス(4-メトキシフェニル)-5-メチルピラジリン (1.07 g)、ジメチルアミン塩酸塩 (346 mg) およびパラホルムアルデヒド (125 mg) を加えてなる混合物を10日間室温で攪拌した。溶液を留去後、残留物に水 (10 ml) と5%メタノール/クロロ

IR (Nujol) : 1610, 1510, 1300, 1250 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.33-3.43 (4H, m), 3.75 (3H, s),
3.78 (3H, s), 6.91 (2H, d, J=7Hz), 6.94 (2H, d, J=7Hz), 7.11 (2H, d, J=7Hz), 7.34 (2H, d, J=7Hz), 7.76 (1H, d, J=8Hz), 8.19 (1H, d, J=8Hz), 8.44 (3H, br s)
MASS (m/z) : 334 (M^+ of free compound)

実施例 3 5

(1) 1- (N, N-ジメチルアミノメチル)-5, 6-ビス(4-メトキシフェニル)-1, 2, 4-トリアジン (0.60 g) および塩化水素のエタノール溶液 (15 ml)の混合物を3時間室温で攪拌した。反応混合物を減圧乾固し、残留物をジエチルエーテルで洗浄し、3- (N, N-ジメチルアミノメチル)-5, 6-ビス(4-メトキシフェニル)-1, 2, 4-トリアジン塩酸塩 (0.58 g) を得た。

mp : 215-216°C
IR (Nujol) : 1600, 1300, 1250 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.97 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.85 (2H, d, J=6Hz), 6.98 (2H, d, J=8Hz), 7.03 (2H, d, J=8Hz), 7.50 (2H, d, J=8Hz), 7.63 (2H, d, J=8Hz)
MASS (m/z) : 350 (M^+ of free compound)

以下の化合物は実施例 35-(1) と同様な方法で得られた。

(2) 2, 3-ビス(4-メトキシフェニル)-5- (N, N-ジメチルアミノメチル)ピラジン2塩酸塩

mp : 80°C-82°C (dec.)
IR (Nujol) : 1600, 1510, 1300, 1250 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.86 (6H, s), 3.75 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.54 (2H, s), 6.85 (2H, d, J=8Hz), 6.91

ホルム溶液 (20 ml)を加え、混合物を炭酸カリウム塩和水溶液でpH 9に調整した。分離した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を留去し、残留物をシリカゲル (50 g) のカラムクロマトグラフにかけ、10%メタノール/クロロホルム溶液で溶出した。目的化合物を含む部分を採取し濃縮した。残留物を酢酸エタール (20 ml) に溶解しエーテルの塩化水素溶液で処理して結晶を析出させ、5- [2- (N, N-ジメチルアミノ) エチル] -2, 3-ビス(4-メトキシフェニル)ピラジン塩酸塩を得た。

mp : 203-207°C (dec.)
IR (Nujol) : 3350, 2600, 1600, 1520 cm^{-1}
NMR (D_2O , δ) : 2.8-3.2 (2H, m), 3.0 (6H, s),
3.6-4.0 (2H, m), 3.85 (6H, s), 6.8-7.6 (8H, m),
8.63 (1H, s)
MASS (m/z) : 363 (M^+)

実施例 3 4

キシレン (200 ml) に3- (2-第3級ブトキシカルボニルアミノエチル)-5, 6-ビス(4-メトキシフェニル)-1, 2, 4-トリアジン (5.00 g) および2, 5-ノルボルナジエン (12.0 ml)を加えてなる混合物を3日間攪拌下還流させた。反応混合物を減圧乾固した。残留物に4%塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液を加え、混合物を0°Cで2時間攪拌した。反応混合物を減圧乾固し、生成した沈澱をジエチルエーテルで洗浄し、乾燥して、8- (2-アミノエチル)-2, 3-ビス(4-メトキシフェニル)ピラジン塩酸塩 (5.35 g) を得た。

(2H, d, J=8Hz), 7.13 (2H, d, J=8Hz), 7.34 (2H, d, J=8Hz), 7.72 (1H, d, J=8Hz), 7.90 (1H, d, J=8Hz)

IN DOCUMENTS DESIGNATED FILE NO. 100-3-10487		DISSEMINATION REQUESTS FROM THE PROSECUTION	FILE NO. 100-3-10487
Reference to Document, title, description, where submitted, and the document category		Reference to Document	Reference to Document
X	MO. 41. KODOMEN (TERANO KAGAKUSIKI KAISIN) 18 May 1989.	1-4, 9- 10, 13	
A	see examples 14-15 and Table 1	5-6	
	--		
X	Chemical Abstracts, volume 104, no. 1, 6 January 1989, (Columbus, Ohio, US), Page 6. et al.: "Prokain and pharmacological profile of new diaryl-acrylamides", see page 18, abstract 229e, & Bull. Chic. Farm. 1983, 124(6), 271- 279	1-4, 9- 10, 13	
A		5-6	
	--		
X	FR. 4. 217354 (MOMEL LABORATORIES, INCORPORATED) 12 October 1973.	1-4, 9- 10, 13	
A	see examples 41-45, pages 31-33 and claim 14	5-6	
	--		
X	EP. 42. 6088593 (ELI LILLY AND COMPANY) 24 September 1983.	1-10, 13	
A	see pages 1-4		
	--		

[illegible]

中 華 郵 政 特 准 掛 號
 特准掛號認爲新聞紙類
 本報在國內各埠均設有代售處
 本報在國外各埠均設有代售處
 本報在國內各埠均設有代售處
 本報在國外各埠均設有代售處

中華民國三十三年九月九日
 第九一〇九號
 本報地址：重慶市中二路
 電話：二二二二

フロントページの続き

(51) Int. Cl. *	識別記号	庁内整理番号	F I
C 0 7 D 253/06		7433 -4C	
401/04	2 3 9	8829 -4C	
	2 4 1	8829 -4C	
	2 5 3	8829 -4C	
401/14	2 1 3	8829 -4C	

(81) 指定国 EP (AT, BE, CH, DE,
DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, NL, S
E), JP, US